

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Relación entre la volumetría esplácnica abdominal medida
por TAC y variables pronósticas en pacientes con cirrosis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mario Romero Cristóbal

Directores

Diego Rincón Rodríguez
Rafael Bañares Cañizares

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Relación entre la volumetría esplácnica abdominal medida por TAC y variables pronósticas en pacientes con cirrosis

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Mario Romero Cristóbal.

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES

Diego Rincón Rodríguez.

Rafael Bañares Cañizares.

Madrid 2019

AGRADECIMIENTOS.

No podría pasar por alto la oportunidad de expresar mi agradecimiento a todos mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Gregorio Marañón, los que están y los que se fueron, por su contribución diaria a mi desarrollo profesional y personal. Estudiando he aprendido cosas, sin embargo, los *modos* solo he logrado mejorarlos imitando a las personas que me rodean.

Al Dr. Javier Vaquero y a Daniel Santamaría, por su valioso asesoramiento técnico.

A la Dra. Isabel Peligros y al Dr. Enrique Ramón por su desinteresada y cariñosa colaboración, sin la cual este trabajo no habría podido realizarse.

A mis directores el Dr. Diego Rincón y el Dr. Rafael Bañares, por el tiempo que me han dedicado, por abrirme la mente a otras posibilidades de realización profesional, por respetar mis decisiones e ideas, y por prestarme la voluntad en los momentos en que me ha faltado.

A mis padres, mi hermana y mi hermano, vosotros sí que me habéis enseñado, cosas, modos, filosofía y vida. Gracias por todo el esfuerzo que me habéis dedicado, que aún hoy me dedicáis y el que me seguiréis dedicando.

Y a Leticia, por comprenderme y quererme. Gracias por regalarme el trabajo y el tiempo que esta tesis le ha robado a nuestra historia familiar.

Dedico este trabajo a mis padres.

ABREVIATURAS.

ABC. Área bajo la curva.

ACLF. *Acute on chronic liver failure.*

ARFI. *Acoustic radiation force impulse imaging.*

CHC. Carcinoma hepatocelular.

CPA. Área proporcional de colágeno o fibrosis (*collagen proportional area*).

DE. Desviación estándar.

GPVH. Gradiente de presión venosa hepática.

HPCS. Hipertensión portal clínicamente significativa.

HTP. Hipertensión portal.

IC. Intervalo de confianza.

INR. *International normalized ratio.*

LHD. Lóbulo hepático derecho.

LHI. Lóbulo hepático izquierdo.

LHI/LHD: ratio lóbulo hepático izquierdo entre lóbulo hepático derecho.

Corresponde realmente al LSVR o *liver segmental volumen ratio* (ratio de los segmentos de Couinaud I-III entre los segmentos IV-VIII).

MELD. *Model for end stage liver disease.*

Na. Sodio.

ONT. Organización nacional de trasplantes.

OR. Odds ratio.

PSHE. Presión suprahepática enclavada

PSHL. Presión suprahepática libre.

RM. Resonancia magnética.

SOFA. *Sequential Organ Failure Assessment.*

TC. Tomografía axial computarizada.

VB. Volumen del bazo.

VH. Volumen hepático.

VHC. Virus de la hepatitis C.

VHE. Volumen hepático estándar.

VHE-DT. Volumen hepático estándar según el diámetro torácico.

VHE-PT. Volumen hepático estándar según el peso y la talla.

VH/VB: ratio entre volumen hepático y volumen del bazo.

VH/VHE-DT. Volumen hepático estandarizado a partir del diámetro torácico.

VH/VHE-PT. Volumen hepático estandarizado a partir del peso y de la talla.

VHLF. Volumen hepático libre de fibrosis.

VHLF/VHE-PT. Volumen hepático libre de fibrosis estandarizado a partir del peso y de la talla.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

RESUMEN.	13
INTRODUCCIÓN.	19
1. Definición de la cirrosis. Coste social y sanitario.	19
2. Historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada.	20
2.1. Perspectiva clínica.	21
2.2. Perspectiva anatomopatológica.	24
2.3. Perspectiva biológica.	25
2.4. Perspectiva hemodinámica.	26
2.5. Correlaciones clínicas, histológicas y hemodinámicas.	28
3. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática crónica avanzada... 29	
3.1. Estratificación del riesgo en la cirrosis descompensada.	31
3.2. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática crónica avanzada compensada.....	32
4. Volumetría hepática por tomografía axial computarizada (TC).....	38
4.1. Descripción, reproducibilidad y fiabilidad de la técnica.	38
4.2. Aplicaciones clínicas.	41
HIPÓTESIS.	45
OBJETIVOS.	47

PACIENTES Y MÉTODOS.....	49
1. Población de estudio.....	49
1.1. Criterios de inclusión.....	49
1.2. Criterios de exclusión.....	49
2. Recogida de variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas.....	50
3. Volumetría visceral abdominal por TC y estandarización de la medida....	51
4. Estudio histológico.....	53
4.1. Estudio histológico convencional.....	53
4.2. Cuantificación de la fibrosis mediante análisis digital por imagen.	54
5. Estimación del volumen hepático libre de fibrosis estandarizado (VHLF/VHE-PT): variable combinada del volumen hepático y del grado de fibrosis.	56
6. Análisis estadístico.....	57
7. Consideraciones éticas.....	59
RESULTADOS.....	61
<i>Resultados generales</i>	61
1. Estadística descriptiva.....	61
2. Cálculo del volumen hepático estándar y estandarización del volumen hepático obtenido por TC.....	62
<i>Objetivo 1.1. Correlación entre el peso del órgano explantado y el volumen hepático estimado por TC.</i>	63

<i>Objetivo 1.2. Relación entre el volumen hepático y esplénico y los eventos clínicos.</i>	<i>64</i>
<i>Objetivo 1.3. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y las determinaciones de laboratorio y la puntuación MELD.</i>	<i>66</i>
<i>Objetivo 1.4. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y el grado de hipertensión portal.....</i>	<i>67</i>
<i>Objetivo 1.5. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y las alteraciones histológicas.</i>	<i>68</i>
<i>Objetivo 1.6. Subanálisis por etiologías de la enfermedad hepática.</i>	<i>70</i>
<i>Objetivo 2.1. Estudio de la relación entre volumetría e hipertensión portal teniendo en cuenta el grado de fibrosis: análisis de regresión logística para la detección de variables relacionadas de manera independiente con la presencia de HPCS.....</i>	<i>72</i>
<i>Objetivo 2.2. Desarrollo de un modelo predictivo para la presencia de HPCS basado en la volumetría.</i>	<i>73</i>
<i>Objetivo 3. Relaciones entre el volumen hepático libre de fibrosis estandarizado (VHLF/VHE-PT) y los acontecimientos con valor pronóstico en la enfermedad viral.</i>	<i>76</i>
<i>DISCUSIÓN.</i>	<i>81</i>
<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>97</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA.</i>	<i>99</i>
<i>ANEXO.....</i>	<i>119</i>

RESUMEN.

Introducción: La determinación de la volumetría visceral abdominal a través de pruebas de imagen es una técnica estandarizada y con aplicaciones crecientes. Se conoce que los cambios morfológicos en el hígado y el bazo son característicos en la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada. Sin embargo, las correlaciones entre el volumen hepático total, los volúmenes segmentarios y el volumen del bazo y las variables clínicas, hemodinámicas, de laboratorio e histológicas que marcan el pronóstico en la enfermedad es desconocida.

Objetivos: 1) Estudiar la asociación entre el volumen hepático total y segmentario y el volumen esplénico y las variables con valor pronóstico en la enfermedad hepática avanzada. 2) Determinar la capacidad diagnóstica de la volumetría esplácnica abdominal determinada por tomografía axial computarizada (TC) para detectar hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS).

Métodos: hemos incluido a 185 pacientes con cirrosis y TC (en 147 de ellos se disponía de estudio hemodinámico hepático simultáneo) que recibieron un trasplante hepático o una cirugía de resección hepática en nuestro centro. Hemos utilizado el software Philips Intellispace para calcular: volumen hepático total (VH), la relación entre el volumen del lóbulo izquierdo con respecto al derecho (LHI/LHD) y el volumen del bazo (VB). Se ha estandarizado el VH a partir del peso y talla (VH/VHE-PT) y a través del diámetro torácico obtenido en el TC (VH/VHE-DT). A partir de muestras histológicas quirúrgicas digitalizadas se ha cuantificado el área proporcional de fibrosis (CPA: *collagen proportional*

area) usando el software ImageJ. Hemos estimado el volumen hepático libre de fibrosis estandarizado (VHLF/VHE-PT) a partir del VH y de una transformación cúbica del CPA. A través de regresión logística se ha explorado la capacidad de las variables volumétricas para predecir HPCS.

Resultados: la edad media fue de 55.4 años (DE 8.5), el 87% de los pacientes fueron varones y en 61.1% la etiología fue viral; el 65.9% presentaban enfermedad descompensada (Child: A 37.5%; B 33%; C 29.6%). La mediana de la puntuación MELD fue de 11 (rango: 6-42). En 115 de los pacientes se observó HPCS y 62.7% de ellos tenían carcinoma hepatocellular. El VH/VHE-PT fue menor en pacientes descompensados (0.80 frente a 0.97, $p<0.01$), en aquellos con HPCS (0.85 frente a 0.90, $p=0.01$), con estadios clínicos más avanzados (Child: A 0.97, B 0.84, C 0.74, $p<0.01$; ascitis: 0.79 frente a 0.96, $p<0.01$; encefalopatía: 0.74 frente a 0.93, $p<0.01$; varices: 0.82 frente a 0.95; $p<0.01$) y con mayor puntuación MELD ($r=-0.29$, $p<0.01$). El ratio LHI/LHD fue mayor en enfermos con varices (0.49 frente a 0.38; $p<0.01$) y con HPCS (0.48 frente a 0.38; $p=0.02$) pero no varió con la aparición de descompensación clínica (0.44 frente a 0.45, $p=0.45$) o la puntuación MELD ($r=-0.01$, $p=0.9$). No se observó relación entre el VH/VHE-PT o LHI/LHD y el CPA ($r=-0.1$, $p=0.23$; $r=0.2$, $p=0.98$). No se reprodujeron estas relaciones entre los cambios volumétricos y las variables pronósticas en el subgrupo de pacientes etílicos. El CPA, el VH/VHE-PT y el ratio LHI/LHD se comportaron como variables independientemente relacionadas con la existencia de HPCS. El VHLF/VHE-PT mostró una mejor correlación con el gradiente de presión portal que el VH/VHE-PT y el CPA ($r=-0.37$, $p<0.01$; $r=-0.28$, $p<0.01$ and $r=0.35$, $p<0.01$ respectivamente). La presencia de HPCS fue predicha con mayor exactitud por

el VH/VHE-PT en el total de la muestra [ABC=0.84 (IC 95% 0.76-0.92)] y por el ratio LHI/LHD en el subgrupo de pacientes compensados [ABC=0.85 (IC 95% 0.75-0.95)]. Todas estas estimaciones fueron similares al utilizar VH/VHE-DT.

Conclusión: el volumen hepático total y segmentario y el volumen del bazo determinados por TC varían de manera identificable a lo largo de la historia natural de la cirrosis y se asocian con variables pronósticas independientemente del grado de fibrosis. El VH total disminuye progresivamente en la fase descompensada de la enfermedad, mientras que el aumento gradual del ratio LHI/LHD es propio de las fases compensadas. Estas alteraciones morfológicas pueden ser dependientes de la etiología de la enfermedad basal. Las variables obtenidas por volumetría son útiles para predecir HPCS.

SUMMARY.

Background: Evaluation of visceral volumes by imaging procedures is a well standardized technique with increasing applications. There is available evidence suggesting the association between morphological changes and the natural history of cirrhosis. However, the relationship of standardized liver volume with hemodynamic, clinical and histological variables in cirrhosis is unknown.

Aims: 1) To study the association between total and segmental liver and spleen volume and prognostic variables in cirrhosis and 2) to assess its diagnostic accuracy in the evaluation of clinically significant portal hypertension (CSPH).

Methods: We included 185 patients with cirrhosis and CT (147 had simultaneous HVP) who received liver transplantation or hepatic resection.

The software Philips Intellispace was used to calculate: total liver volume (LV), spleen volume (SV) and the left to right lobule ratio (LI/LD). The LV was standardized by the body surface area (LV/SLV) and the thoracic diameter (LV/TD). The collagen proportional area (CPA) was calculated in surgical specimens by digital image analysis with ImageJ. We estimated the standardized liver volume free of fibrosis with the LV and the CPA (LVFF/SLV). Logistic regression was used to predict CSPH.

Results: Mean age was 55.4 (SD 8.5) years; 87% were male and 61.1% had viral etiology; 65.9% had decompensated disease (Child: A 37.5%; B 33%; C 29.6%). The median MELD score was 12 (IQR 6-42). One hundred and fifteen cases had CSPH and 62.7% had hepatocellular carcinoma (HCC). The LV/SLV was lower in decompensated patients (0.80 vs 0.97, $p<0.01$), in those with CSPH (0.85 vs. 0.90, $p=0.01$), with advanced clinical stages (Child: A 0.97, B 0.84, C 0.74, $p<0.01$; ascites: 0.79 vs 0.96, $p<0.01$; encephalopathy: 0.74 vs 0.93, $p<0.01$; varices: 0.82 vs 0.95; $p<0.01$) and with a higher MELD score ($r=-0.29$, $p<0.01$). The LI/LD was greater in patients with varices (0.49 vs. 0.38; $p<0.01$) and with CSPH (0.48 vs. 0.38; $p=0.02$) but did not vary with clinical decompensation (0.44 vs. 0.45, $p=0.45$) or MELD score ($r=-0.01$, $p=0.9$). No relationship was found between LV/SLV or LI/LD and CPA ($r=-0.1$, $p=0.23$; $r=0.2$, $p=0.98$). All these results were not reproduced in the subgroup of alcoholic patients. The CPA, LV/SLV and LI/LD were independent variables related to the existence of CSPH. LVFF/SLV showed a better correlation with portal hypertension than LV/SLV and CPA ($r=-0.37$, $p<0.01$; $r=-0.28$, $p<0.01$ and $r=0.35$, $p<0.01$ respectively). The presence of CSPH was best predicted by LV/SLV and SV in the whole series [AUC=0.84 (CI 95% 0.76-0.92)] and by

LI/LD and SV in compensated disease [AUC=0.85 (CI 95% 0.75-0.95)]. All these estimations were similar using LV/TD.

Conclusion: Total and segmental LV and SV estimated by CT vary in an identifiable manner along the natural history of cirrhosis and are associated to prognosis regardless of the grade of fibrosis. Total LV varies with the severity in decompensated disease and LI/LD in compensated patients. Furthermore, volumetric variables are useful to predict CSPH. The morphological changes determined by CT are different depending on the etiology of the liver disease.

INTRODUCCIÓN.

1. Definición de la cirrosis. Coste social y sanitario.

La cirrosis es el estadio final de diferentes enfermedades hepáticas crónicas progresivas que conducen a cambios histopatológicos comunes en el hígado. Estas alteraciones son la extinción del parénquima hepático y su sustitución por septos fibrosos y nódulos de regeneración anormales. Afectan de manera difusa al órgano y ocasionan tanto su disfunción progresiva como alteraciones estructurales circulatorias que derivan en el desarrollo de hipertensión portal y en las complicaciones propias de la enfermedad: la descompensación edemoascítica, la hemorragia digestiva por varices y la encefalopatía hepática.

La cirrosis es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad tanto globalmente como en nuestro país, acarreando importantes gastos socio-sanitarios y económicos. Se estima que es la responsable de 1.3 millones de muertes anuales en el mundo y cerca de 9000 en España¹. Según datos europeos, la cirrosis provoca alrededor de 170000 muertes anuales en el continente, y el cáncer hepático primario desarrollado sobre cirrosis alcanza una incidencia de hasta el 10.6 por 100000 personas y año, y una mortalidad anual de más de 46000 individuos². En Estados Unidos la enfermedad hepática avanzada se sitúa como la décima causa de muerte, con más de 25000 fallecimientos anuales, y se estima que el gasto sanitario anual asociado a la cirrosis alcanza 1600 millones de dólares³. El trasplante hepático, que supone

el único tratamiento curativo de la enfermedad en fases avanzadas, no solo implica un gasto económico elevado (estimado en 100000 dólares por año y trasplante en Estados Unidos³), sino que representa un recurso terapéutico limitado por la escasez de órganos: según datos de la ONT, el aumento en la disponibilidad de injertos hepáticos en las últimas décadas en nuestro país no satisface la progresiva demanda de trasplante, lo que hace crecer las listas de espera y disminuir la probabilidad de recibir un órgano⁴.

2. Historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada.

Clásicamente, el concepto de cirrosis se construyó a partir de observaciones clínicas e histopatológicas a las que se otorgaba un carácter irreversible, progresivo y local, y que se asociaban inequívocamente a un pronóstico único. Sin embargo, en las últimas décadas, la acumulación de conocimiento acerca de la historia natural de la enfermedad, así como la aparición de alternativas terapéuticas eficaces para los agentes causales más frecuentes (por ejemplo, los fármacos antivirales), han modificado este paradigma. Actualmente sabemos que la cirrosis es una enfermedad al menos parcialmente reversible, dinámica y con repercusión sistémica, y somos capaces de subclasificar la enfermedad en estadios que albergan un pronóstico diferente⁵. Estos estadios se definen a partir de alteraciones clínicas, histológicas, hemodinámicas y biológicas (así como de la estrecha relación que existe entre ellas) que determinan la probabilidad de progresión o regresión de la enfermedad. Conocer y saber caracterizar mejor estas alteraciones nos permite una estratificación más precisa del riesgo y una mayor adecuación en las decisiones clínicas a tomar con nuestros pacientes. Sin embargo, la

definición de estos diferentes estadios no representa sino la necesidad de establecer límites con utilidad clínica y pronóstica en una enfermedad que supone en verdad un continuo. La transición entre las distintas fases es gradual y en ocasiones difícil de establecer, sobre todo en pacientes compensados en los que no se dispone de mediciones invasivas para confirmar la presencia de hipertensión portal o de los cambios histológicos definitorios de cirrosis. Por este motivo se ha propuesto recientemente el término *enfermedad hepática crónica avanzada* para referirse al conjunto de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis⁶.

2.1. Perspectiva clínica.

Durante las fases precoces de la historia natural de la cirrosis, ésta se caracteriza por un periodo de estabilidad clínica en el que los mecanismos fisiológicos reguladores compensan las alteraciones morfológicas y hemodinámicas iniciales de la enfermedad y mantienen al paciente asintomático. Es la fase que conocemos como cirrosis compensada. Cuando estos mecanismos reguladores claudican debido a la gravedad progresiva de los cambios patológicos, aparecen las descompensaciones clínicas de la enfermedad, esto es, la ascitis, la encefalopatía hepática, la hemorragia por varices y la ictericia⁷. La transición desde un estado compensado a uno descompensado tiene una tasa de incidencia de entre el 5-7% anual y trae asociado un deterioro significativo en la supervivencia mediana de los pacientes, que alcanza aproximadamente los 12 años en la fase compensada pero cae hasta los 2 años en la descompensada⁸.

Adicionalmente a la división de la cirrosis en pacientes con y sin descompensación, existen eventos clínicos independientes cuya aparición subdivide fases clínicas en la cirrosis que presentan un pronóstico diferente. La presencia de varices esofagogástricas en pacientes compensados, el desarrollo de ascitis y la aparición de hemorragia por varices delimitan los cuatro estadios clínicos definidos en la Conferencia de Consenso de Baveno IV y que son conocidos como los estadios clínicos de Baveno⁹. Los estadios 1 y 2 ocurren durante la fase de compensación de la enfermedad y los estadios 3 y 4 durante la fase descompensada. De acuerdo con los datos procedentes de dos estudios de historia natural, con un considerable número de pacientes cada uno^{10,11}, se ha estimado la mortalidad asociada a cada uno de estos estadios clínicos y el riesgo de progresar entre los mismos⁸:

- Estadio 1: se caracteriza por la ausencia de varices esofagogástricas y ascitis. Presenta una tasa de mortalidad del 1% anual. Los pacientes en este estadio tienen una incidencia acumulada de progresión a estadios sucesivos del 11.4% anual (7% por aparición de varices y 4.4% por desarrollo de ascitis).
- Estadio 2: pacientes con varices, sin ascitis ni hemorragia por varices. Estos enfermos presentan una mortalidad del 3.4% anual y un riesgo de progresión del 6.6% anual por desarrollo de ascitis y 4% anual por hemorragia digestiva.
- Estadio 3: pacientes con ascitis, con o sin varices pero sin hemorragia previa. Su tasa de mortalidad asciende al 20% anual. Presentan un riesgo de hemorragia digestiva y por tanto de progresión a estadio 4 del 7.6% anual.

- Estadio 4: pacientes con sangrado por varices, independientemente de la presencia de ascitis. Su mortalidad anual se ha estimado en el 57%.

Posteriormente se definió un estadio 5, marcado por la aparición de infección o insuficiencia renal, eventos que seleccionarían un subgrupo de pacientes con una mortalidad superior al 60% al año^{12,13}.

En los últimos años, los avances en el tratamiento del episodio agudo de hemorragia por varices y en la profilaxis de recurrencias han conducido a un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes que sufren un primer sangrado por varices¹⁴, presentando éstos según estudios más recientes una esperanza de vida igual o incluso superior a los pacientes que sufren ascitis como primera descompensación¹⁵⁻¹⁷. Considerando la presencia de ascitis como un evento más determinante en términos pronósticos que la hemorragia, se ha propuesto una redefinición de los estadios clínicos de la cirrosis descompensada, considerándose un estadio 3 correspondiente con la primera hemorragia por varices, un estadio 4 caracterizado por la primera descompensación no hemorrágica (principalmente ascitis) y un estadio 5 que englobaría cualquier segunda descompensación¹⁸. En una cohorte prospectiva italiana de más de 490 pacientes se demostró que la subdivisión en estos estadios clínicos representaba una variable independiente de supervivencia tras ajuste por otras variables de valor pronóstico reconocido como la puntuación MELD, la escala Child y escalas de comorbilidad¹⁸. Según este estudio la tasa de mortalidad a 5 años para estos nuevos estadios del 1 al 5 sería sucesivamente del 1.5%, 10%, 20%, 30% y 88%.

2.2. Perspectiva anatomopatológica.

La cirrosis establecida está definida histológicamente como la sustitución difusa del parénquima hepático sano por nódulos de regeneración estructuralmente anormales separados por puentes fibrosos¹⁹. El avance de la hepatopatía crónica hasta alcanzar este estadio final se basa en la evolución de los procesos necroinflamatorios hacia un tejido fibrocicatricial que sustituye progresivamente al tejido normal y altera la arquitectura del lobulillo hepático. Se han propuesto diferentes escalas que intentan categorizar este proceso en función de la distribución y la cantidad de tejido fibroso, como la clasificación de Ishak²⁰ o la de METAVIR²¹. Esta última, que quizá sea la más utilizada, se describió inicialmente a partir de enfermos con hepatitis crónica C y define cuatro fases sucesivas: fase 0, ausencia de fibrosis; fase 1, fibrosis en el espacio portal; fase 2, fibrosis con extensión periportal; fase 3, fibrosis en puentes; fase 4, cirrosis establecida.

Esta fase 4 de fibrosis englobaría todo un espectro de pacientes con cambios histológicos definitorios, pero de intensidad variable, lo cual resulta limitado teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica y en el pronóstico que presentan los pacientes con cirrosis. A medida que avanza el daño histológico y la extinción parenquimatosa es más acusada, aumenta el grosor de los tabiques fibrosos y disminuye el tamaño de los nódulos de regeneración. De acuerdo con esto se ha propuesto una subclasificación histológica para este último estadio correspondiente a la cirrosis establecida que se conoce como la clasificación de Laennec^{22,23} y que subdividiría de manera semicuantitativa esta fase 4 de fibrosis en un estadio 4a o cirrosis leve, con presencia de septos estrechos; un estadio 4b o cirrosis intermedia, con septos gruesos pero no

septos muy gruesos y con menos del 50% de los nódulos de regeneración incluidos en las biopsias correspondientes con micronódulos; y un estadio 4c o cirrosis avanzada, con al menos un septo muy grueso, sin existencia de septos finos y donde más del 50% de los nódulos son micronódulos. Como veremos más adelante, esta gradación histológica no es únicamente descriptiva sino que presenta expresión clínica y hemodinámica, pues tanto estos subestadios como la cantidad de fibrosis se correlacionan con la aparición de descompensación y con el gradiente de presión venosa, que a su vez son marcadores de progresión de la enfermedad^{23,24}.

2.3. Perspectiva biológica.

La fibrosis hepática constituye un fenómeno biológico de respuesta al daño tisular de carácter dinámico y activo en el que intervienen numerosos tipos celulares y diferentes mediadores biológicos. Disponemos de evidencia en la literatura de su potencial reversibilidad total o parcial a través de un tratamiento etiológico adecuado, incluso en casos avanzados con cirrosis establecida²⁵⁻²⁷. Sin embargo, aun no son del todo conocidos los mecanismos fisiopatológicos que condicionan irreversibilidad.

Entre las diferentes estirpes celulares que intervienen en el proceso de fibrosis, la célula estrellada hepática parece ser la principal causante del exceso de producción de colágeno y matriz extracelular. El daño tisular propio de la hepatopatía crónica induce su transformación fenotípica hacia miofibroblastos hepáticos con capacidad contráctil y de secreción de citoquinas proinflamatorias y proteínas de matriz extracelular²⁸. En el lado contrario, el proceso de regresión de la fibrosis se basa en la degradación proteolítica de

matriz extracelular protagonizada por neutrófilos y macrófagos, pero también en un descenso en la fibrinogénesis asociado a la apoptosis o inactivación de estas células estrelladas transformadas²⁹. No obstante, la evolución desde la fibrosis progresiva hasta la cirrosis implica cambios arquitecturales más allá de la simple extensión o engrosamiento de las bandas fibrosas. La maduración hacia una matriz extracelular con menor componente celular, rica en elastina y un mayor grado de *cross-linking* entre las fibras colágenas, las alteraciones en la microvasculatura hepática con aparición de cortocircuitos y septos vascularizados, y la extinción parenquimatosa asociada a fenómenos de oclusión venosa y microtrombosis, representan transformaciones patológicas avanzadas que podrían limitar la reversibilidad de la enfermedad^{5,30}.

2.4. Perspectiva hemodinámica.

Los cambios parenquimatosos hepáticos se acompañan en la enfermedad hepática avanzada de cambios hemodinámicos con repercusión sistémica. El evento circulatorio clave en la cirrosis es el establecimiento de un gradiente progresivo de presión venosa entre la circulación portal y la general, denominado gradiente de presión portal (GPVH) y cuyos valores resultan patológicos por encima de los 5 mmHg. Esta condición, que denominamos hipertensión portal (HTP), tiene su origen en dos mecanismos principales: el aumento de la resistencia intrahepática y el aumento del flujo sanguíneo portal. El evento inicial parece ser el aumento de la resistencia vascular intrahepática, que presenta a su vez un componente estático, asociado a los cambios parenquimatosos arquitecturales propios de la enfermedad, y un componente funcional y potencialmente reversible relacionado con un aumento del tono

vasoconstrictor provocado por la disfunción del endotelio sinusoidal y por cambios fenotípicos en células estrelladas, miofibroblastos y macrófagos hepáticos, conduciendo todo ello en definitiva a un desequilibrio entre la producción de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras³¹. Secundariamente a este aumento de la resistencia vascular intrahepática se produce la vasodilatación de las arteriolas esplánicas, que conduce a un aumento del flujo portal que contribuye a perpetuar y agravar la HTP. Finalmente, estas alteraciones alcanzan repercusión sistémica con la formación de vasos colaterales entre la circulación portal y la general y la activación de los sistemas de retención de sodio y agua del eje renina-angiotensina-aldosterona estimulados por la hipotensión y el descenso del volumen plasmático efectivo y que promueven el establecimiento de un estado circulatorio hiperdinámico³².

El desarrollo de HTP, y su expresión medible a través del GPVH, son eventos clave en la historia natural de la cirrosis porque explican la aparición de descompensación. Se define como hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) un GPVH con valor de 10 mmHg o superior, pues este se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de varices esofágicas y descompensación³³. De hecho, aquellos pacientes que presentan un GPVH menor de 10 mmHg tienen un riesgo de descompensación inferior al 10% a los 4 años de seguimiento^{34,35}. Además, la modificación farmacológica del gradiente implica una modificación consecuente del riesgo de descompensación, disminuyendo éste en aquellos pacientes en los que se reduce el GPVH por debajo de 12 mmHg³⁶. En diferentes estudios, el GPVH ha demostrado ser un mejor marcador de riesgo de descompensación que otras variables de utilidad pronóstica conocida como

la puntuación MELD o la albúmina^{34,35}. Finalmente, el GPVH no solo explica la aparición de descompensaciones, sino que supone un marcador subrogado del pronóstico general de la enfermedad, y así se ha demostrado al correlacionar sus valores con la supervivencia global³⁷, tras un primer episodio de hemorragia³⁸ y con el desarrollo de hepatocarcinoma³⁹.

2.5. Correlaciones clínicas, histológicas y hemodinámicas.

Por consiguiente, la historia natural de la cirrosis puede interpretarse desde un punto de vista clínico, histológico, biológico y hemodinámico. Sin embargo, los eventos clave que ocurren en la enfermedad hepática desde cada una de estas perspectivas no pueden entenderse de manera independiente, pues responden a una fisiopatología común y presentan por tanto correlaciones consecuentes unos con otros⁵. Es decir, conforme progresan las alteraciones histológicas hepáticas, aumenta la disfunción circulatoria y con ella el GPVH, que marca a su vez el riesgo de desarrollar descompensaciones clínicas.

Como se ha comentado previamente, se ha descrito a través de numerosos estudios cuáles son los valores clave de gradiente que implican un salto pronóstico significativo y cómo la reducción farmacológica del mismo acarrea descensos parejos del riesgo.

De la misma manera se han establecido correlaciones entre la gravedad de las alteraciones histopatológicas y el grado de hipertensión portal o la presencia de eventos clínicos clave. Desde hace décadas se conoce la relación entre la progresión del daño histológico y el aumento del gradiente durante la evolución de la hepatopatía crónica hasta la cirrosis, tanto en casos de

enfermedad de origen alcohólico como viral^{40,41}. Más recientemente se ha caracterizado también esta correlación en pacientes con distintos grados de cirrosis: alteraciones morfológicas como el grosor de los septos, la micronodularidad y el área proporcional de fibrosis (determinada mediante análisis digital por imagen) se relacionan con el GPVH en biopsias con aguja de hígados cirróticos^{24,42-44}. En un estudio realizado a partir de 123 biopsias de pacientes con cirrosis se establecieron correlaciones entre los subestadios histológicos de Laennec y no solo el GPVH, sino también la presencia o ausencia de varices esofágicas, el desarrollo de ascitis, la aparición de encefalopatía, los distintos estadios clínicos de Baveno y las escalas pronósticas que tienen en cuenta determinaciones de laboratorio como son el Child y el MELD²³.

3. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática crónica avanzada.

Las escalas clásicas para calcular el riesgo en los pacientes con cirrosis se desarrollaron a partir de la necesidad de establecer un pronóstico ante diferentes actuaciones terapéuticas. La clasificación de Child-Turcotte-Pugh fue definida de manera empírica por estos autores para clasificar a los pacientes con hemorragia por varices según su riesgo quirúrgico basal ante una derivación portosistémica⁴⁵ o una transección esofágica⁴⁶. Es una escala semicuantitativa que establece tres grados, A, B o C, en función de variables clínicas (ascitis, encefalopatía) y bioquímicas (albúmina, bilirrubina y parámetros de la coagulación). Aún vigente en la práctica clínica actual, ha demostrado ser un marcador pronóstico fiable en muy diferentes escenarios, como en el caso de pacientes con un primer episodio de ascitis⁴⁷ o

hemorragia⁴⁸. De la misma manera la puntuación MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) se desarrolló inicialmente para estimar la supervivencia a los tres meses en pacientes que recibían un TIPS⁴⁹; poco después se demostró su utilidad para predecir la mortalidad en lista de trasplante⁵⁰. Es una escala cuantitativa logarítmica que incluye las variables bilirrubina, creatinina e INR. Una modificación posterior demostró que añadir el sodio a la ecuación mejoraba su capacidad predictiva, definiéndose esta variante de la escala como MELD-Na⁵¹.

Se ha comentado previamente como la descompensación clínica modifica drásticamente el pronóstico de los pacientes con cirrosis, aumentando la mortalidad estimada a 5 años desde 1-10% en los pacientes compensados, hasta el 30% en los pacientes con una primera descompensación no hemorrágica y el 88% en los pacientes con segundas descompensaciones; y suponiendo el estadio clínico una variable pronóstica independiente a la puntuación de Child o el MELD¹⁸. Debido a esta diferencia radical en cuanto a la supervivencia, podemos considerar a la cirrosis compensada y a la descompensada como entidades diferentes en el contexto de la estratificación del riesgo. Y presentarán consecuentemente predictores distintos. Durante la fase compensada podemos considerar el aumento de la presión portal como el marcador fisiopatológico más determinante en la progresión de la enfermedad; sin embargo, en la fase de descompensación, son la insuficiencia hepática y los factores hemodinámicos que conducen al desarrollo de insuficiencia renal los que condicionan la supervivencia⁵.

3.1. Estratificación del riesgo en la cirrosis descompensada.

De acuerdo con lo previo, en la cirrosis descompensada el valor del GPVH no ha demostrado ser un predictor de riesgo tan discriminante como la puntuación MELD¹⁷, que ha sido la escala más utilizada en las últimas décadas para estimar la supervivencia en pacientes descompensados y para establecer la priorización en el acceso al trasplante. Recientemente se han desarrollado otras escalas pronósticas para pacientes hospitalizados con descompensación aguda que se basan en el concepto de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF, *acute on chronic liver failure*) y en el impacto asociado a la acumulación de fallos de distintos órganos medido a través de una adaptación de la escala SOFA. El concepto de ACLF se definió a partir de una cohorte multicéntrica europea como una entidad clínica, y puede que también fisiopatológicamente, distinta a la simple descompensación aguda y que selecciona un subgrupo de pacientes con un exceso de mortalidad a corto y medio plazo. Se establecieron 3 grados de ACLF dependiendo del número y tipo de fallos orgánicos acumulados que asociaban una mortalidad progresiva a 1 y 3 meses desde el ingreso⁵². A partir de esta misma cohorte se desarrollaron dos escalas diferentes para predecir la mortalidad de aquellos pacientes con ACLF (CLIF-C ACLF Score, que incluye además del grado de ACLF, la edad y el recuento de leucocitos)⁵³ y sin ACLF (CLIF-C AD Score, que incluye la edad, el recuento de leucocitos y el sodio plásmático)⁵⁴. Estas escalas demostraron una mayor capacidad predictiva de mortalidad a 1 y 3 meses que el MELD, el MELD-Na y el Child-Pugh.

3.2. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática crónica avanzada compensada.

3.2.1. Determinación del grado de fibrosis.

El patrón de referencia para la caracterización del grado y extensión de la fibrosis hepática, así como para el diagnóstico de la cirrosis establecida es la biopsia hepática. Supone sin embargo un procedimiento invasivo cuyas complicaciones, aunque infrecuentes, son potencialmente graves⁵⁵, lo que dificulta su aceptación por parte de los pacientes y la obtención de mediciones consecutivas. Es además un patrón de referencia imperfecto pues está sujeto al error aleatorio de muestreo (una muestra obtenida mediante biopsia percutánea representa aproximadamente 1/50000 del total del órgano⁵⁶) y a la variabilidad interobservador. En un estudio realizado en 124 pacientes con hepatitis crónica por virus C que recibieron biopsia percutánea en ambos lóbulos hepáticos, en más del 30% de los casos existía una diferencia de al menos un grado de fibrosis entre el lóbulo derecho y el izquierdo⁵⁷. Bedossa y colaboradores demostraron en un estudio realizado a partir de piezas de resección quirúrgica en pacientes con virus C que la variabilidad en la cuantificación de la fibrosis mediante análisis digital por imagen aumentaba conforme disminuía el tamaño de la muestra, con un coeficiente de variación del 45% en biopsias de 25 mm de longitud y de hasta el 55% en aquellas de 15 mm de longitud⁵⁸.

A lo largo de las últimas décadas se han descrito numerosos test serológicos capaces de estimar de manera no invasiva el grado de fibrosis hepática, que podemos clasificar en marcadores directos como el ácido hialurónico⁵⁹ o el colágeno tipo IV⁶⁰, si su cuantificación pretende ser una

expresión del mecanismo de la fibrogénesis, o bien indirectos como el Fibrotest®⁶¹, el índice APRI⁶² o el de Forns⁶³, si reflejan alteraciones bioquímicas ocasionadas por la disfunción hepática. Según los diferentes estudios, estos test presentan una capacidad diagnóstica para la presencia de fibrosis significativa (F2 o superior) con áreas bajo la curva de entre el 0.6 y 0.9; sin embargo, su superioridad frente a los métodos clínicos clásicos es cuestionable, pues no son útiles para diferenciar grados de fibrosis leve o moderada, su precisión para la monitorización de la fibrosis en un mismo individuo no ha sido estudiada y algunos de ellos presentan limitaciones económicas y de disponibilidad⁶⁴. Su capacidad discriminativa para el diagnóstico de cirrosis es sustancialmente menor que la de la elastografía y dependiendo del test, incluso inferior a la de los signos clínicos clásicos⁶⁵.

El método no invasivo para la estimación de la fibrosis hepática de mayor desarrollo en los últimos años ha sido la elastografía de transición (Fibroscan®). Esta técnica se basa en la medición mediante ultrasonografía de la velocidad de propagación de las ondas elásticas a través del tejido hepático producidas por un pulso de vibración externo aplicado a nivel intercostal. La rigidez o elasticidad determinada de esta manera se correlaciona con el grado de fibrosis del parénquima. La elastografía de transición fue validada inicialmente para la estimación del grado de fibrosis en pacientes con hepatitis C, demostrando una alta capacidad discriminativa para los grados de fibrosis de la escala METAVIR (áreas bajo la curva de 0.79, 0.91 y 0.97 respectivamente para grados F2 o mayor, F3 o mayor y F4)⁶⁶. Su validez ha sido posteriormente probada para diferentes etiologías y contextos clínicos⁶⁷⁻⁷⁰. Un meta-análisis de 40 estudios con enfermos hepáticos de distintas etiologías

concluyó que la elastografía de transición presenta una sensibilidad y especificidad global de 0.79 y 0.78 para el diagnóstico de F2 y de 0.83 y 0.89 para el diagnóstico de cirrosis⁷¹.

La elastografía de transición es por tanto una técnica útil para la estimación de la fibrosis hepática, es además inocua y relativamente económica, aunque presenta varias limitaciones. Aparece cierto grado de solapamiento en los índices elastográficos entre los pacientes sin fibrosis y con fibrosis leve, y entre éstos y aquéllos con fibrosis moderada, y existe controversia en cuanto a los puntos de corte óptimos para las distintas etiologías. Adicionalmente, la medición puede verse interferida por la presencia de inflamación, colestasis, congestión vascular, esteatosis y síndrome metabólico, por el sexo o por la experiencia del operador^{72,73}. Otra limitación importante de la elastografía de transición reside en su aplicabilidad, pues la obtención de mediciones fiables puede ser difícil en pacientes obesos, con ascitis, o con espacios intercostales estrechos. En un estudio francés con más de 13000 exploraciones se evidenció una proporción de fallos de la técnica (entendida como la ausencia de mediciones válidas tras 10 disparos) del 3.1% y una proporción de resultados no fiables (aquellas exploraciones con menos de 10 disparos válidos, una razón de disparos válidos por disparos totales menor del 60% o una desviación rango intercuartílico/índice elastográfico superior al 30%) del 15.8%⁷⁴. En otro estudio chino con más de 3000 pacientes se reprodujeron similares resultados, concretamente el 2.7% de fallos y el 11.6% de resultados no fiables⁷⁵. Se han desarrollado soluciones técnicas que intentan mermar este problema, como el uso de sondas específicas para pacientes obesos o de nuevas tecnologías para realizar las mediciones, como

la elastografía por RM o el ARFI. El ARFI (*acoustic radiation force impulse*) es una técnica de elastografía alternativa que mide la velocidad de propagación de las ondas generadas en los tejidos a partir de impulsos ultrasónicos. Puede encontrarse incorporada en los aparatos de ecografía convencionales, lo que permite localizar la zona exacta donde se quiere realizar la determinación y realizar la misma durante el mismo procedimiento de la ecografía. En un meta-análisis que incluyó más de 1000 pacientes de 13 estudios diferentes la elastografía por ARFI logró una proporción superior de exploraciones apropiadas que la elastografía de transición (2.1% exploraciones no apropiadas frente a 6.6%)⁷⁶. En cualquier caso, y a diferencia de los aparatos utilizados para realizar elastografía de transición, el uso de estas técnicas novedosas de elastografía implica un coste económico importante por lo que su accesibilidad y disponibilidad en la práctica clínica habitual es escasa.

3.2.2. Determinación del grado de hipertensión portal.

Con respecto a la enfermedad hepática avanzada en riesgo de descompensación, el grado de HTP es el marcador pronóstico más fiable hasta la fecha. Como se ha comentado previamente, no solo estratifica a los pacientes en riesgo de descompensación³³, sino que se asocia también con la mortalidad global^{17,18,37} y el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes compensados³⁹.

En la práctica clínica habitual se puede recurrir a dos métodos para determinar el grado de HTP: uno es el cateterismo de las venas suprahepáticas, a través del cual se puede calcular de manera cuantitativa y exacta el GPVH, y el otro es la endoscopia digestiva alta, que permite hacer una aproximación cualitativa al grado de HTP en función de la presencia o

ausencia de varices esofágicas, que como se ha comentado previamente supone un evento clave en la historia natural de los pacientes compensados. Ambos son procedimientos invasivos, por lo que en los últimos años existe un interés creciente en encontrar métodos alternativos no agresivos para estimar el grado de HTP. Estos métodos están basados principalmente en la estimación de la fibrosis hepática mediante elastografía hepática, el tamaño del bazo determinado por pruebas de imagen y su grado de congestión estimada por elastografía esplénica, variables analíticas como el recuento plaquetario, o una combinación de todos los anteriores.

La rigidez hepática determinada mediante elastografía se relaciona con el GPVH, siendo esta correlación especialmente fuerte en valores menores de 12 mmHg⁷⁷. Esto se explica porque por encima de estos valores la progresión de la HTP tiene otros condicionantes hemodinámicos sistémicos más allá del aumento local de la fibrosis hepática. La combinación de la elastografía hepática con otras variables como el recuento plaquetario y el diámetro del bazo determinado por ecografía supone un aumento en la capacidad predictiva de los modelos para diagnosticar HPCS o descartar la presencia de varices esofágicas que necesiten tratamiento⁷⁸⁻⁸⁰. Según las recomendaciones de la última conferencia de consenso de Baveno VI⁶, la probabilidad de que existan varices que requieran tratamiento en pacientes con un índice elastográfico menor de 21 kPa y un recuento plaquetario mayor de 150000/ml es tan baja (en torno al 2% según un estudio de validación reciente⁸¹) que puede obviarse con seguridad la realización de endoscopia de cribado.

La elastografía esplénica estima el grado de congestión del bazo y se correlaciona también con el grado de hipertensión portal en pacientes con

cirrosis compensada. Para su determinación se requieren sondas específicas pues los índices elastográficos esplénicos normales son mucho mayores que los hepáticos. Mediante modelos de regresión logística se ha comprobado que la elastografía esplénica tiene una alta correlación con el GPVH ($R^2=0.78$), y que ésta es aun mayor con la combinación de elastografía esplénica y hepática ($R^2=0.85$). La capacidad predictiva de la elastografía esplénica resultó ser mayor tanto para el diagnóstico de varices como para el de HTP clínicamente significativa que la de otros test no invasivos como la elastografía hepática, el diámetro del bazo, el recuento de plaquetas o combinaciones de ellos^{82,83}. La elastografía esplénica determinada mediante ARFI ha demostrado mayor capacidad predictiva para el diagnóstico de varices esofágicas y varices esofágicas de riesgo que otros métodos no invasivos, incluido la elastografía hepática⁸⁴. De nuevo, la limitación de estos métodos reside hoy en día en su escasa disponibilidad.

Además de la elastografía se han ensayado numerosos métodos no invasivos para el diagnóstico de HTP, principalmente basados en el análisis por imagen de los cambios morfológicos vasculares y hemodinámicos esplácnicos, como la medición del flujo portal por doppler o la detección de colaterales, la medición de la pulsatilidad esplénica o la evaluación de la forma de la onda en las venas hepáticas. Por el momento son métodos cuya eficacia y utilidad no están bien contrastadas, estando limitado su uso al ámbito experimental⁸⁵.

En conclusión, disponemos en la actualidad de varios métodos para estratificar el riesgo en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, aunque la mayoría de ellos presentan inconvenientes, algunos en lo referente a su condición invasiva, a su escasa disponibilidad o a su coste; otros

a su falta de capacidad discriminativa para todo el espectro de la enfermedad o a problemas en cuanto a su aplicabilidad. La elastografía de transición ha sido el método no invasivo de mayor desarrollo en los últimos años debido a su eficacia diagnóstica, su reproducibilidad y su sencillez. No obstante presenta limitaciones a considerar: sus determinaciones pueden verse interferidas por la presencia de procesos locales concomitantes como la inflamación o la esteatosis, las mediciones pueden resultar imposibles o no fiables en una proporción no despreciable de pacientes, presenta menor capacidad discriminativa para los grados menores de fibrosis, y no es útil en la enfermedad descompensada, pues la presencia de ascitis imposibilita su realización y su correlación con el grado de HTP es menor si el GPVH supera los 10-12 mmHg.

4. Volumetría hepática por tomografía axial computarizada (TC).

4.1. Descripción, reproducibilidad y fiabilidad de la técnica.

La determinación del volumen hepático mediante técnicas de imagen es actualmente un método validado y de uso generalizado en la valoración preoperatoria de pacientes que van a someterse a cirugía de resección hepática y en el contexto del trasplante de donante vivo. Se han estudiado diferentes técnicas de imagen para calcular el volumen hepático, principalmente la ecografía, el TC y la RM. De ellas, la más utilizada en la práctica clínica y en los diferentes estudios publicados es el TC. La volumetría por ecografía parece ser una determinación menos precisa y reproducible al ser dependiente de la experiencia del explorador. Con respecto a la volumetría

calculada por RM, sus resultados son superponibles a los del TC, sin embargo presenta inconvenientes frente a éste debido a su menor disponibilidad y mayor coste^{86,87}.

La volumetría hepática por TC requiere el uso de un equipo multicorte, la administración de contraste intravenoso y un software para el pos-procesamiento de las imágenes. Permite habitualmente el cálculo del volumen hepático total y segmentario, así como de otras estructuras y órganos intraabdominales y el de las lesiones hepáticas ocupantes de espacio⁸⁸. Inicialmente, los métodos para el cálculo del volumen hepático requerían de la intervención manual del operador, que tenía que perfilar el contorno hepático en los sucesivos cortes trasversales del TC para calcular las áreas de cada uno de ellos que sumadas resultaban en el volumen del órgano. Mediante esta técnica se consiguen cálculos bastante precisos, reproducibles y con escasa variabilidad interobservador, tanto en personas sanas como en pacientes con cirrosis, aunque consume un tiempo considerable^{89,90}. En los últimos años se han desarrollado múltiples software que permiten el cálculo automático o semiautomático del volumen hepático de una manera igualmente precisa y con escasa variabilidad inter e intraobservador y en mucho menos tiempo (algunos de estos programas pueden obtener estimaciones del volumen en apenas 1 minuto), convirtiéndose por tanto en alternativas mucho más eficientes⁹¹. Los métodos automáticos se basan en la estimación del valor de atenuación medio del parénquima hepático en las imágenes del TC y en la selección de algunos puntos de referencia de tejido hepático en los diferentes cortes, lo que diferencia de manera automática el hígado de otras estructuras adyacentes. En ocasiones estos métodos automáticos pueden fallar si los diferentes tejidos no

están lo suficientemente contrastados o los bordes de los órganos no están bien delimitados debido a artefactos. Los métodos semiautomáticos tienen la ventaja de permitir la corrección subjetiva aportada por la experiencia del radiólogo sobre los parámetros predeterminados de manera automática por el programa, lo que aumenta la interactividad y el control sobre la medición sin suponer un lastre excesivo en el tiempo empleado. Gracias al desarrollo de estos software específicos pos-procesamiento y a su incorporación en las estaciones de trabajo de los servicios de radiología, la volumetría hepática y de otros órganos y estructuras intraabdominales se ha convertido en una técnica generalizada, accesible, sencilla, rápida, relativamente económica y cuya validez y precisión en distintos escenarios clínicos se encuentra avalada por una evidencia creciente. Existe incluso la posibilidad de utilizar software inespecífico para el procesamiento de imágenes científicas cuyo acceso es libre en la red y puede descargarse en un simple ordenador personal (como ImageJ® u Osirix®) para realizar volumetría hepática, con resultados comparables a los obtenidos con software específico, incluso aunque sean interpretados por personal sanitario no especializado en radiodiagnóstico^{87,92}.

Independientemente del método específico utilizado para el cálculo de los volúmenes, existen en la literatura pruebas suficientes de la fiabilidad de la técnica, generadas principalmente a partir de la comparación entre los volúmenes estimados por imagen y las piezas de resección quirúrgicas, calculándose el volumen real de la pieza mediante el método del agua desplazada tras inmersión o bien asumiendo que el volumen de la misma es equivalente a su peso, al presentar el hígado similar densidad que el agua⁹³. Múltiples estudios han demostrado la excelente correlación entre los

volúmenes estimados por imagen y los volúmenes reales postoperatorios en las piezas de resección de hígado sano procedentes de donantes vivos, tanto para el segmento lateral izquierdo como para el hemihígado derecho⁹⁴⁻⁹⁷. Estos resultados se mantienen si el hígado presenta hepatopatía avanzada, independientemente de la gravedad de la misma o la etiología, como se ha demostrado en estudios realizados a partir de explantes hepáticos de receptores de trasplante⁹⁸. A pesar de esta excelente correlación, la estimación del volumen hepático por imagen no se corresponde exactamente con el volumen real del órgano, sino que parece que mantiene una ligera sobreestimación sistemática que se ha puesto en relación con el volumen de sangre perdido y que en cualquier caso no supera el 10%⁹⁹.

4.2. Aplicaciones clínicas.

La volumetría hepática por TC se emplea de manera rutinaria en la valoración preoperatoria de pacientes candidatos a resección hepática, ya sea por tumores malignos primarios hepáticos o por lesiones metastásicas, y en el estudio de donantes hepáticos vivos. Existen otros contextos clínicos en los que se ha demostrado su utilidad, pero en los que la volumetría no supone aun una técnica generalizada que se haya incorporado a los protocolos habituales, como es el caso del fallo hepático fulminante.

4.2.1. Valoración prequirúrgica de resección hepática por lesiones tumorales.

Una de las variables que determinan la viabilidad de una resección hepática mayor es la proporción entre el futuro remanente hepático y el volumen total del órgano, pues si ésta es demasiado baja puede condicionar el

desarrollo de insuficiencia hepática progresiva al no existir suficiente parénquima para satisfacer las demandas habituales del organismo. Generalmente el volumen del futuro remanente hepático no se compara con el volumen total del órgano del paciente, en lo común portador de una hepatopatía crónica, sino con el volumen hepático estándar (VHE) del mismo, esto es, el volumen que le correspondería a una persona sana con medidas antropométricas equivalentes. Existen diversas fórmulas para la estimación del VHE que han sido desarrolladas a partir de estudios post-mortem en pacientes con hígado sano y en donantes vivos de diferentes etnias. La mayoría de ellas se basan en el peso, la talla o la superficie corporal, aunque recientemente se han definido nuevas formulas a partir de parámetros antropométricos fácilmente calculables en la misma prueba de imagen como el diámetro torácico^{100,101}.

En personas sin hepatopatía, se considera que un remanente hepático inferior al 20-25% del volumen hepático total estándar se asocia a un riesgo aumentado de fallo hepático y a un aumento de la morbi-mortalidad postoperatoria^{102,103}. Para individuos con hepatopatía subyacente, estos límites de seguridad deben ser superiores, aproximadamente el 40% si se trata de esteatosis o daño inducido por quimioterapia y hasta del 50% en casos de cirrosis¹⁰⁴.

4.2.2. Valoración de donante vivo.

La volumetría hepática es esencial en el contexto del trasplante hepático de donantes vivos para optimizar las probabilidades de éxito del tratamiento y minimizar el riesgo tanto para el donante como para el receptor. Como se ha comentado previamente, el umbral de seguridad de una hepatectomía mayor

en personas con hígado sano es aproximadamente el correspondiente a un volumen remanente del 25%. En cuanto a los receptores, se estima que el volumen mínimo del injerto debe asegurar una relación entre el peso del mismo y el peso total del paciente de 0.8-1%, aunque esta proporción puede variar nuevamente en función de la presencia de esteatosis en el órgano y también del grado de disfunción hepatocelular e HTP en el receptor^{105,106}.

4.2.3. Otras aplicaciones.

Existen otras potenciales aplicaciones de la volumetría hepática, aun no incorporadas en los algoritmos clínicos habituales, pero que podrían resultar prometedoras a la luz de la evidencia disponible en la actualidad.

En pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal que van a recibir resección hepática, la intensidad del tratamiento quimioterápico previo supone un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad. Recientemente se ha comprobado que una atrofia del 10% del volumen hepático total durante la quimioterapia es un predictor independiente de insuficiencia hepática y mortalidad postoperatoria¹⁰⁷. De confirmarse estos resultados, la volumetría hepática podría ser de utilidad en la selección y estratificación del riesgo de estos pacientes candidatos a cirugía hepática por enfermedad metastásica.

Respecto al fallo hepático fulminante, existen varias publicaciones donde se observa que el volumen hepático calculado por TC al diagnóstico es sustancialmente mayor en aquellos casos con recuperación del cuadro con respecto a aquellos otros que finalmente requieren trasplante o mueren. Con base en estas observaciones se han propuesto nuevas fórmulas que incluyen el análisis volumétrico para establecer el pronóstico en estos pacientes^{108,109}.

En el contexto de la hepatopatía crónica avanzada se sabe desde hace décadas que la progresión de la enfermedad se asocia a una atrofia pareja del órgano¹¹⁰. Sin embargo, no se conoce si los sucesivos cambios histopatológicos, hemodinámicos y clínicos que acontecen a lo largo de la historia natural de la misma tienen una traducción cuantificable en lo referente al volumen del hígado. El TC abdominal es una técnica de uso generalizado que forma parte de los protocolos habituales de estudio en los pacientes con enfermedad hepática avanzada; además permite como se ha comentado la determinación del volumen hepático y de otras estructuras intraabdominales como el bazo de una forma accesible, sencilla, rápida, reproducible y fiable. De confirmarse la existencia de correlaciones entre el tamaño del hígado y los diferentes hitos clínicos, hemodinámicos e histológicos significativos en la progresión de la enfermedad hepática avanzada, la estimación del volumen hepático a través del TC podría suponer una alternativa no invasiva, fácil y disponible para estratificar el riesgo en la enfermedad.

HIPÓTESIS.

La historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada está determinada por alteraciones histopatológicas progresivas como la extinción parenquimatosa y la acumulación de tejido fibrocatricial que conducen a una atrofia hepática gradual y al desarrollo de HTP. Este síndrome hemodinámico condiciona tanto cambios morfológicos, como son la dilatación del eje venoso esplenoportal, el desarrollo de varices esofágicas y la esplenomegalia, como la aparición de eventos clínicos. Los cambios morfológicos que implican a vísceras y vasos intraabdominales pueden cuantificarse mediante técnicas de imagen como la tomografía computarizada. Al responder todas estas modificaciones evolutivas a un mismo mecanismo fisiopatológico es posible considerar que existen relaciones entre los volúmenes espláncnicos y los hitos con valor pronóstico que acontecen a lo largo de la enfermedad.

Sostenemos en definitiva la hipótesis de que los volúmenes hepático y esplénico calculados a partir de un TC varían de manera identificable a lo largo de la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada, presentan correlaciones con variables clínicas, histológicas y hemodinámicas con valor pronóstico, y son útiles para la estratificación no invasiva del riesgo.

OBJETIVOS.

1. Estudiar en una serie de pacientes con cirrosis, amplia y representativa del espectro de gravedad de la enfermedad, las relaciones entre el volumen hepático y esplénico y los eventos clave en la historia natural de la misma. Más específicamente, se pretende analizar las relaciones entre:
 - 1.1. El volumen hepático estimado mediante TC con el peso del órgano.
 - 1.2. El volumen hepático total y segmentario y el volumen esplénico con la presencia de descompensaciones clínicas: descompensación edemoascítica, encefalopatía hepática, hemorragia varicosa.
 - 1.3. El volumen hepático total y segmentario y el volumen esplénico con las alteraciones de laboratorio propias de la insuficiencia hepatocelular (la bilirrubina, la albúmina y los parámetros de la coagulación) y de la disfunción hemodinámica (el recuento plaquetario y el sodio plasmático).
 - 1.4. El volumen hepático total y segmentario y el volumen esplénico con el grado de HTP.
 - 1.5. El volumen hepático total y segmentario y el volumen esplénico con las alteraciones histológicas propias de la enfermedad estudiadas en muestras histológicas de gran tamaño, especialmente el grado de fibrosis.
 - 1.6. Analizar si estas supuestas relaciones previas se encuentran condicionadas por la etiología de la enfermedad hepática.

2. Evaluar el valor pronóstico que tienen la volumetría hepática y esplénica determinada mediante TC a través de:
 - 2.1. La relación de la volumetría de estos órganos con la presencia de HPCS, teniendo en cuenta el efecto de otras variables pronósticas como la fibrosis.
 - 2.2. El desarrollo de un modelo predictivo para detectar la presencia de HPCS, basado en la volumetría de estos órganos.
3. Analizar las relaciones entre una estimación del volumen hepático libre de fibrosis calculado a partir del volumen hepático total y del área de fibrosis con los eventos clínicos, hemodinámicos, bioquímicos e histológicos.

PACIENTES Y MÉTODOS.

1. Población de estudio.

Se trata de un estudio transversal en el que se incluyeron los pacientes con cirrosis que recibieron trasplante hepático o cirugía de resección hepática en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre enero de 2009 y diciembre de 2015, y que cumplían los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

1.1. Criterios de inclusión.

- a. Pacientes con cirrosis sometidos a trasplante o a cirugía de resección hepática entre el 1/1/2009 y el 31/12/15 cualquiera que fuera su etiología.
- b. Disponer de una TC abdominal realizada dentro de los 6 meses previos a la intervención.

1.2. Criterios de exclusión.

- a. Ausencia de confirmación histológica de cirrosis establecida en el explante o en la pieza de hepatectomía.
- b. Trasplante hepático por fallo fulminante o por metástasis hepáticas secundarias a tumor carcinoide.
- c. Cirugía de resección hepática previa o trasplante hepático previo al TC de estudio.
- d. Imposibilidad técnica para el cálculo de los volúmenes viscerales en el TC.

2. Recogida de variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas.

Los datos referentes a las características demográficas y de la enfermedad hepática de los pacientes, a parámetros de laboratorio y hemodinámicos se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes y de las bases de datos hospitalarias disponibles en nuestro centro. Esta recogida de datos se realizó previamente a la determinación de la volumetría por imagen y al estudio histológico.

Las variables demográficas y de la enfermedad hepática se recogieron referidas a la fecha en la que se realizó el TC abdominal. Igualmente, los parámetros de laboratorio se reunieron a partir de los análisis de sangre extraídos en nuestro centro con la fecha más próxima a la realización del TC abdominal.

Los datos hemodinámicos surgieron a partir de cateterismos realizados en nuestro propio centro por personal médico con amplia experiencia en este procedimiento. Se incluyó el estudio hemodinámico más cercano a la fecha en que se realizó el TC. Esta exploración se realiza en el laboratorio de hemodinámica hepática de nuestro servicio, con el paciente en ayunas desde la noche anterior, cateterizando con un introductor una de las venas yugulares internas o venas femorales mediante la técnica de Seldinger. Posteriormente, se introduce un catéter balón hasta una de las venas suprahepáticas (preferentemente la derecha pues representa el drenaje venoso de una mayor cantidad de parénquima) para calcular la presión suprahepática libre (PSHL) y enclavada (PSHE). La posición enclavada se confirma mediante la ausencia de reflujo de contraste tras la infusión de 2 ml, y la PSHL se calcula con la punta

del catéter introducida menos de 5 cm en la vena hepática. El GPVH es la diferencia entre la PSHE y la PSHL. La diferencia de presiones entre la PSHL y la presión en la vena cava inferior debe ser menor a 1 mmHg, en caso contrario se toma esta última como referencia para el cálculo del GPVH. El valor normal del GPVH oscila entre 1 y 5 mmHg. De manera orientativa, la determinación de las presiones se realiza tras mediciones que duran 15 segundos para la PSHL y 60 segundos para la PSHE, con el objetivo de obtener trazados estables y reproducibles. Todas las mediciones de presión se realizan por duplicado.

3. Volumetría visceral abdominal por TC y estandarización de la medida.

Los cálculos para la volumetría visceral abdominal se realizaron por un radiólogo con amplia experiencia en radiología abdominal, a partir del TC previo más próximo al trasplante hepático o la cirugía. Se utilizó el programa de segmentación hepática de la plataforma Philips Intellispace V8 (figura 1). Se siguió un método semiautomático con la selección de puntos anatómicos de referencia en los cortes axiales de la fase venosa del TC a partir de los cuales el programa segmenta y calcula de manera automática los volúmenes hepáticos. Posteriormente de manera manual se dibujan diferentes estructuras anatómicas para corregir los cálculos automáticos y estimar el volumen de otras estructuras abdominales como el bazo o la porta. De esta manera se obtuvo el volumen hepático total (VH) y el de cada uno de los segmentos, el volumen total del bazo (VB) y el del tronco portal. Estos valores se expresan como cm^3 . Se estandarizó el VH en función de la superficie corporal (peso y talla) y en función del diámetro torácico. Para la estandarización en función de la superficie corporal se utilizó la estimación del volumen hepático estándar a

partir de peso y talla (VHE-PT) siguiendo una fórmula validada para la raza caucásica¹¹¹. Dividiendo el VH obtenido mediante el TC entre este volumen estándar se obtuvo la variable VH/VHE-PT (volumen hepático/volumen hepático estándar a partir de peso y talla). Para la estandarización a partir del diámetro torácico se midió éste en el mismo TC a nivel de los senos costofrénicos y a partir de este valor se calculó el volumen hepático estándar (VHE-DT) según una fórmula validada¹⁰¹. Nuevamente, dividiendo el VH obtenido en las mediciones del TC entre el volumen hepático estándar calculado de esta segunda forma obtuvimos la variable VH/VHE-DT (volumen hepático/volumen hepático estándar a partir de diámetro torácico). Estas variables estandarizadas reflejan la variación del volumen total del órgano enfermo con respecto al volumen hepático total que le correspondería al paciente si fuera un sujeto sano de iguales condiciones antropométricas; esto es, un resultado de 1 para estas variables sugeriría que el paciente en cuestión presenta un volumen hepático observado en el TC ideal según lo esperado a su peso y talla o bien a su diámetro torácico. Se calcularon además otras dos variables volumétricas compuestas:

- Relación segmentaria entre la parte izquierda y derecha del hígado. Se calcula el *LSVR* o “*liver segmental volume ratio*”¹¹³, que corresponde exactamente a la relación entre el volumen del segmento lateral izquierdo y caudado entre el volumen del lóbulo derecho y el segmento medial izquierdo (es decir segmentos de Couinaud I-III entre segmentos IV-VIII). A pesar de no ser exacto, con intención de simplificar, nos referimos a este ratio como la relación entre lóbulos izquierdos y derechos del hígado (LHI/LHD).

- Relación entre el volumen hepático total y el volumen del bazo (VH/VB): corresponde a una combinación del volumen hepático global con el volumen del bazo.



Figura 1. Ejemplo de cálculo semiautomático de la volumetría hepática total y segmentaria y de la volumetría esplénica a través de la plataforma Philips Intellispace V8[®].

4. Estudio histológico.

4.1. Estudio histológico convencional.

El peso total del órgano (en pacientes trasplantados) se registró a partir de los informes anatomopatológicos del explante. El resto de las variables histológicas fueron determinadas por un patólogo experto tras la revisión de las muestras de material hepático del archivo de nuestro centro. Estas muestras corresponden a cortes de fragmentos del lóbulo derecho de las piezas quirúrgicas (excepto en pacientes con hepatocarcinoma del lóbulo hepático izquierdo en los cuales se analizaron fragmentos de hígado sano adyacente al tumor). Se revisaron en cada una de las muestras datos referentes al tamaño de los nódulos de regeneración, la pérdida de los espacios portales y venas centrales, la presencia y distribución regional de fibrosis e inflamación, así como la existencia de otros fenómenos patológicos como la esteatosis, la

colestasis y la balonización. Estas variables se recogieron con una gradación semicuantitativa que se muestra en la tabla 1. La subclasificación histológica de la cirrosis se hizo de acuerdo con los subestadios de Laennec²³.

Tabla 1. Escalas semicuantitativas para el registro de las variables histológicas.			
Laennec	F4a	Inflamación lobular	Ausente
	F4b		Leve
	F4c		Moderada
Fibrosis sinusoidal	Ausente	Balonización	Ausente
	Leve		Presente, normal
	Moderada		Incrementada
	Grave	Esteatosis	Ausente
Pérdida de espacios portales	Ausente		1-25%
	1-25%		26-50%
	26-50%		51-75%
	51-75%		Colestasis
	76-100%	Presente, normal	
Pérdida vena central	Ausente	Incrementada	
	1-25%	Marcadamente incrementada	
	26-50%	Hierro	
	51-75%		Visible a 250x
	76-100%		Visible a 100x
Proliferación ductular	Ausente		Visible a 25x
	Presente, normal		Inflamación periportal
	Incrementada	Leve	
	Marcadamente incrementada	Moderada	
Inflamación portal	Ausente	Grave	
	Leve		
	Moderada		
	Grave		

4.2. Cuantificación de la fibrosis mediante análisis digital por imagen.

La cuantificación de la fibrosis se realizó mediante métodos de análisis digital por imagen a partir de fotografías digitalizadas de muestras de material hepático cortadas para este propósito de los explantes y las piezas de

resección hepáticas del archivo del servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro. Estas muestras se tiñeron con tinción de Rojo Sirio, que tiene afinidad específica por las fibras colágenas. El método para la obtención y la digitalización de las imágenes histológicas es similar al descrito previamente en un estudio realizado a partir de muestras hepáticas obtenidas mediante biopsia²⁴. El equipamiento utilizado consiste en una cámara digital (Olympus SZ.17) fijada a una estructura con retroiluminación y conectada a un ordenador personal compatible. La calibración de la cámara fue de 154 x 154 pixels = 1 mm².

Se utilizó el software de procesamiento de imagen digital de dominio público ImageJ® para calcular el área proporcional de colágeno (*collagen proportionate area, CPA*) en cada una de las muestras. El método para calcular el CPA a partir de fotografías digitalizadas ha sido desarrollado y validado en numerosos estudios^{24,58,112}. Mediante una calibración de la escala de grises y de diferentes umbrales de rojo-verde-azul, el software calcula para cada fotografía el área de tejido de referencia o total y el área de tejido fibrótico teñido (ambas en pixels). Las zonas que pueden contener tejido fibroso estructural, no correspondiente con fibrosis relacionada con progresión de la enfermedad, como son las zonas cercanas a la cápsula o con grandes vasos, fueron sustraídas manualmente en la etapa inicial del análisis digital, no formando parte del área total ni del de fibrosis (figura 2).

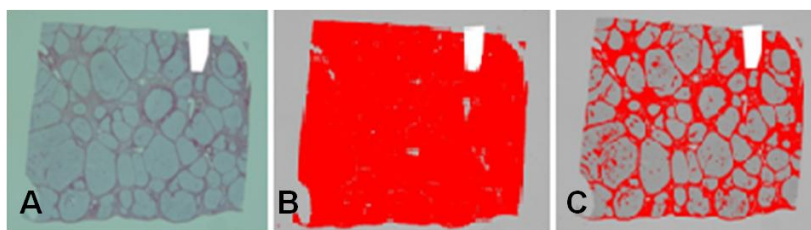


Figura 2. Cálculo del área proporcional de colágeno (CPA: *collagen proportional area*) en muestras quirúrgicas a través de análisis digital por imagen con el software ImageJ®. A: Tinción del tejido fibroso con rojo sirio. Sustracción manual del colágeno no relacionado con procesos patológicos (grandes vasos). B: Cálculo del área total. C: cálculo del área de fibrosis. El CPA resulta de (área de fibrosis/área total)x100.

5. Estimación del volumen hepático libre de fibrosis estandarizado (VHLF/VHE-PT): variable combinada del volumen hepático y del grado de fibrosis.

Es esperable que tanto el grado de fibrosis como el volumen del órgano varíen de manera significativa a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Por tanto, se desarrolló una tercera variable, combinación de estas dos previas, con la intención de explorar si pudiera presentar una relación más estrecha con los cambios clínicos, de laboratorio y hemodinámicos que marcan el pronóstico en la enfermedad hepática.

Para estimar la porción del volumen del órgano que corresponde a fibrosis se calculó la razón de semejanza entre el área histológica total y el área de fibrosis calculadas en el análisis digital por imagen. Se transformó esta razón desde una escala cuadrática a una cúbica y se aplicó al volumen total del órgano medido en el TC para obtener el volumen estimado de fibrosis para cada paciente. Restando este volumen al total del órgano resulta el volumen estimado del órgano no ocupado por fibrosis o volumen “funcionante” (VHLF). Finalmente se estandarizó este volumen referenciándolo al volumen hepático estándar calculado a partir del peso y la talla (VHE-PT) obteniendo la variable

final que se ha denominado “volumen hepático libre de fibrosis estandarizado” (VHLF/VHE-PT). En la figura 3 se muestra un ejemplo de estos cálculos realizados para un paciente concreto de la muestra.

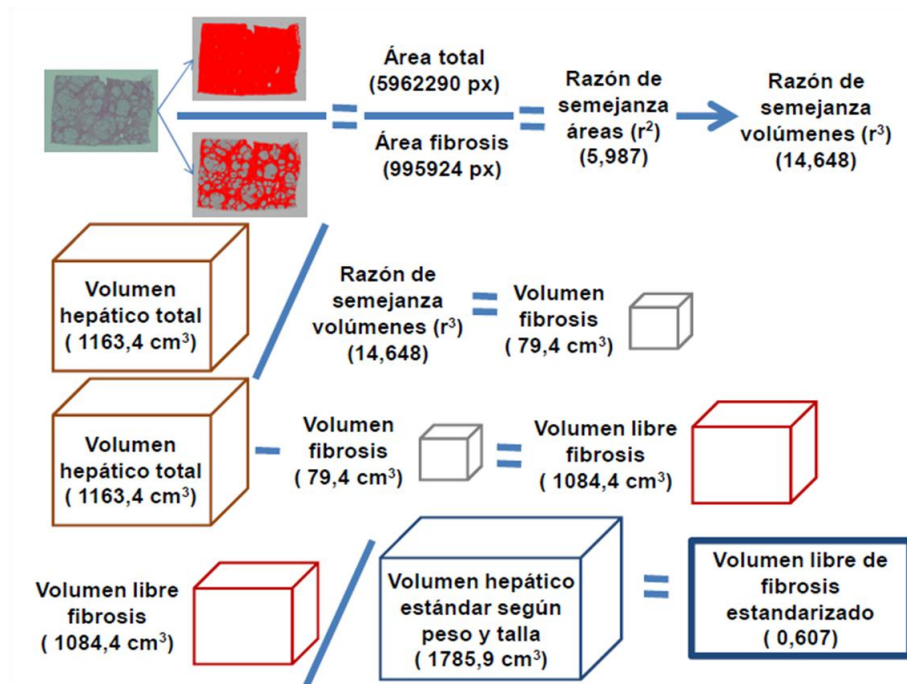


Figura 3. Ejemplo del cálculo del volumen hepático libre de fibrosis estandarizado según peso y talla. Paciente 113.

6. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan en forma de medias y desviación estándar (DE), medianas y rango, y las categóricas como proporciones.

Se estudió la relación estadística entre el VH total y segmentario y el VB y las diferentes variables relacionadas con la historia natural de la enfermedad: de laboratorio (albumina, plaquetas, bilirrubina, sodio), clínicas (presencia de descompensación global, ascitis, varices y hemorragia, encefalopatía, estadios clínicos de Baveno), hemodinámicas (presencia de HTP, HPCS y gradiente

cuantitativo), escalas pronósticas (puntuación MELD y Child-Pugh) e histológicas (subclasificación de Laennec, CPA y otros fenómenos anatomopatológicos diferentes de la fibrosis). Este análisis se repitió para las distintas etiologías de la enfermedad hepática y con diferentes estandarizaciones del volumen hepático (ajustado según el peso y la talla o bien según el diámetro torácico). Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de t-Student (distribución normal) o análisis de varianza (ANOVA) y entre variables cualitativas mediante una prueba de χ^2 . La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante el índice de correlación de Pearson.

Se realizó un análisis univariante y multivariante para detectar relaciones independientes de las variables volumétricas y de las variables representativas del grado de fibrosis con la presencia de HPCS. Se incluyeron en los modelos multivariantes aquellas variables que en el análisis univariante mostraron un valor de $p < 0,1$.

Se construyó un modelo predictivo por regresión logística para la presencia de HPCS. El método utilizado para esto fue la selección del mejor modelo a partir de todas las posibles ecuaciones partiendo del modelo máximo que incluía las variables volumétricas y la etiología. El criterio para la elección del mejor modelo entre los resultantes fue el índice de información de Akaike (AIC). A partir de los modelos resultantes se calcularon las áreas bajo la curva para la predicción de HPCS. Estos análisis se repitieron para el total de la muestra y para el subgrupo de pacientes con enfermedad compensada.

Globalmente se estableció para estos cálculos un valor alfa < 0.05 (bilateral) como significativo.

El análisis estadístico se realizó con STATA 12.1.

7. Consideraciones éticas.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del H.G.U. Gregorio Marañón (Dictamen con fecha 24 de marzo de 2014, Acta 4/2014).

RESULTADOS.

Resultados generales.

1. Estadística descriptiva.

La muestra quedó constituida por un total de 185 pacientes en los que dispuso de datos volumétricos. En 167 (90.27%) de los casos se contó con una muestra biológica para realizar el estudio histológico, y 147 (79.46%) pacientes habían recibido estudio hemodinámico. Ciento cuarenta y seis pacientes (78.91%) recibieron un trasplante por diferentes indicaciones y 39 (21.08%) fueron programados para cirugía de resección hepática por CHC, realizándose ésta finalmente en 30 pacientes.

La edad media del total de la población fue de 55.39 (DE 8.48) años siendo varones la mayoría de los casos (87.03%). La etiología predominante de la enfermedad hepática fue la viral (61.08%), siendo el VHC el principal agente implicado (84.07% de las causas virales). La etiología etílica significó el 28.65% de los casos mientras que el resto de las causas, representaba conjuntamente un subgrupo minoritario (en total un 10.27%).

En la muestra está representado todo el espectro de evolución de la enfermedad hepática: el 65.95% de los pacientes habían tenido descompensación, con una distribución en grados de Child A, B y C de, respectivamente, 37.50%, 32.95% y 29.55%, con una puntuación mediana de la escala MELD de 11 puntos (rango 6-42 puntos); el GPVH mediano fue de 16 mmHg (rango 2.5-41.5 mmHg). La mayoría de los pacientes presentaban HPCS (78.23%). Con respecto a los resultados histológicos, la distribución según los subestadios de Laennec 4a, 4b y 4c corresponde respectivamente al

32.76%, 41.80% y 26.44%. La mediana de CPA fue de 24.23% (rango 0.96%-72.35%).

En lo referente al estudio volumétrico por TC las determinaciones medias obtenidas para el VH, la relación LHI/LHD y la relación VH/VB fueron respectivamente 1423.14 cm³ (449.97 cm³), 0.45 (0.20) y 2.55 (1.90).

Los datos completos referentes a las características demográficas de la población, las características basales de la enfermedad hepática, las variables hemodinámicas, histológicas y volumétricas están recogidos en las tablas 1 a 7 del anexo.

2. Cálculo del volumen hepático estándar y estandarización del volumen hepático obtenido por TC.

La media del volumen hepático estándar estimado a partir del peso y la talla (VHE-PT) fue de 1662.13 cm³ (185.64 cm³) mientras que la estimación a partir del diámetro torácico medido en el TC (VHE-DT) fue de 1715.42 cm³ (135.72 cm³). El volumen hepático obtenido por el TC y estandarizado a partir del peso y la talla (VH/VHE-PT) presentó una media de 0.86 (0.26). Este mismo volumen estandarizado en función del diámetro torácico (VH/VHE-DT) se distribuyó con una media de 0.83 (0.25). Un volumen hepático medido por TC y estandarizado de cualquiera de estas dos maneras con un valor de 1 representaría un volumen medido por TC idéntico al correspondiente a una persona sin enfermedad hepática con iguales medidas antropométricas. Valores menores de 1 indicarían una disminución del tamaño del órgano medido con respecto a lo esperado para una persona sana con iguales

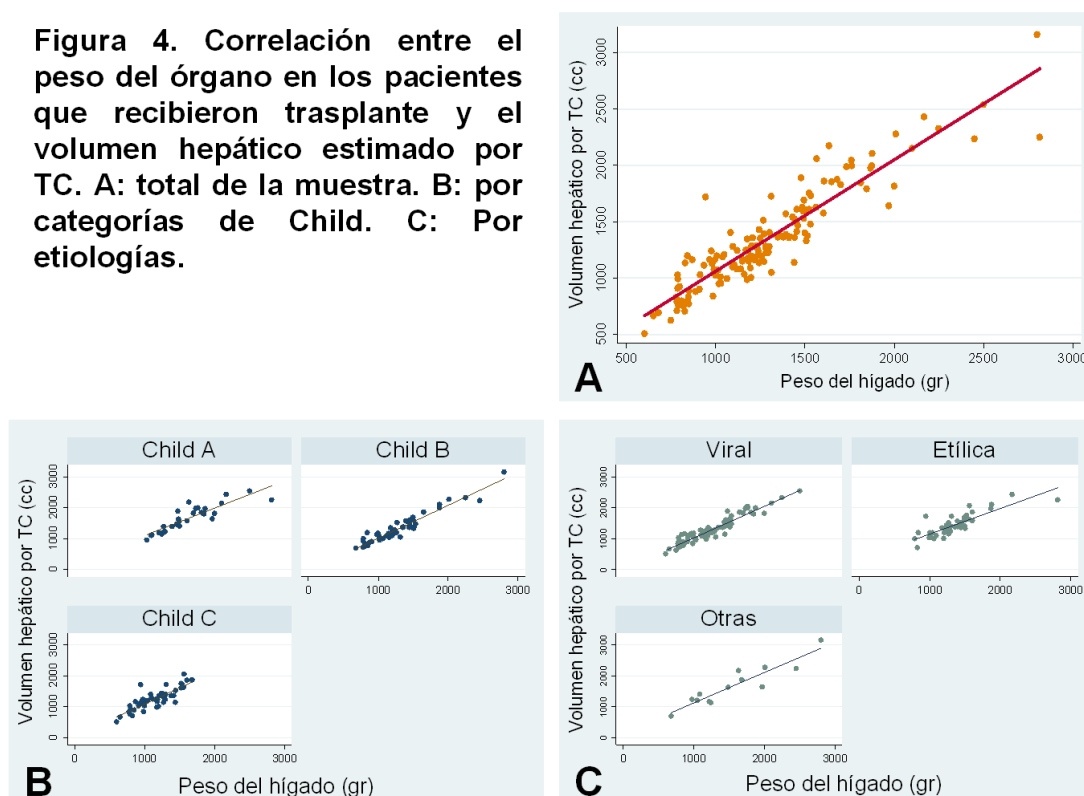
medidas antropométricas, siendo la atrofia mayor conforme el valor se aproxima a 0.

Objetivo 1.1. Correlación entre el peso del órgano explantado y el volumen hepático estimado por TC.

En 140 de los pacientes que recibieron un trasplante hepático (95.89%) se dispuso del peso del órgano tras su extracción. La correlación de este peso en gramos con el volumen del órgano estimado mediante el TC es alta, con un índice de Pearson de 0.92 ($p=0.000$). Esta buena correlación se mantiene en las sucesivas categorías de gravedad de la escala de Child ($r=0.88$, $p=0.000$; $r=0.96$, $p=0.000$; $r=0.84$, $p=0.000$; para Child A, B y C respectivamente) y para las distintas etiologías ($r=0.95$, $p=0.000$; $r=0.83$, $p=0.000$; $r=0.93$, $p=0.000$; para etiologías viral, etílica y otras respectivamente) (ver figura 4).

El error relativo en la medición (es decir, el volumen hepático medido por TC menos el peso real del órgano dividido por el peso real del órgano) no se correlaciona con el volumen total del órgano ($r=0.13$, $p=0.125$) ni con el IMC ($r=0.06$, $p=0.514$) ni con el diámetro tóraco ($r=0.11$, $p=0.198$). Es decir, la estimación del volumen hepático a través del TC es una medición fiable independientemente del grado de enfermedad, de la etiología o de las medidas antropométricas utilizadas para la estandarización.

Figura 4. Correlación entre el peso del órgano en los pacientes que recibieron trasplante y el volumen hepático estimado por TC. A: total de la muestra. B: por categorías de Child. C: Por etiologías.



Objetivo 1.2. Relación entre el volumen hepático y esplénico y los eventos clínicos.

Como puede comprobarse en las tablas 2 y 3, tanto el VH/VHE-PT (y también su alternativa de estandarización a partir de diámetro torácico, VH/VHE-DT) como la relación VH/VB disminuyen significativamente con la aparición de descompensación global y de las descompensaciones específicas, con los sucesivos estadios de Child-Pugh y de Baveno y con la presencia de varices en la endoscopia. La relación VH/VB es también claramente diferente en pacientes con varices que requieren tratamiento.

Sin embargo, el índice LHI/LHD no varía significativamente con la aparición de eventos clínicos (ni en función de la presencia de descompensación global, ni por descompensaciones específicas, ni en función

de las diferentes categorías de Child o Baveno) aunque sí se observan diferencias significativas en pacientes con varices con respecto a los que no las tienen, tanto en el global de la muestra (ver tabla 2) como en el subgrupo de pacientes compensados (0.52 frente a 0.38; $p=0.029$).

Tabla 2. Relación entre las variables volumétricas y la descompensación clínica.

Descompensación global	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.97 (n=63)	0.80 (n=122)	0.000
VH/VHE-DT	0.96 (n=63)	0.76 (n=121)	0.000
LHI/LHD	0.44 (n=62)	0.46 (n=119)	0.455
VH/VB	3.90 (n=60)	1.88 (n=122)	0.000
Ascitis	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.96 (n=71)	0.79 (n=114)	0.000
VH/VHE-DT	0.95 (n=71)	0.75 (n=113)	0.000
LHI/LHD	0.44 (n=70)	0.47 (n=110)	0.323
VH/VB	3.62 (n=68)	1.90 (n=114)	0.000
Encefalopatía	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.93 (n=110)	0.74 (n=75)	0.000
VH/VHE-DT	0.91 (n=110)	0.71 (n=74)	0.000
LHI/LHD	0.44 (n=108)	0.47 (n=73)	0.445
VH/VB	3.07 (n=107)	1.79 (n=75)	0.000
Hemorragia por varices	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.89 (n=142)	0.80 (n=42)	0.083
VH/VHE-DT	0.85 (n=142)	0.77 (n=41)	0.080
LHI/LHD	0.45 (n=140)	0.45 (n=40)	0.919
VH/VB	2.84 (n=139)	1.60 (n=42)	0.000
Varices esofágicas	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.95 (n=41)	0.82 (n=137)	0.006
VH/VHE-DT	0.92 (n=41)	0.80 (n=136)	0.008
LHI/LHD	0.38 (n=41)	0.49 (n=133)	0.003
VH/VB	4.05 (n=39)	2.00 (n=136)	0.000
Varices que requieren tratamiento	No	Si	p.
VH/VHE-PT	0.87 (n=118)	0.82 (n=61)	0.189
VH/VHE-DT	0.84 (n=118)	0.80 (n=60)	0.280
LHI/LHD	0.44 (n=116)	0.49 (n=59)	0.133
VH/VB	2.82 (n=115)	1.87 (n=61)	0.001

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Tabla 3. Relación entre las variables volumétricas y las escalas clínicas.					
Baveno	I	II	III	IV	p.
VH/VHE-PT	1.01 (n=30)	0.91 (n=30)	0.80 (n=79)	0.80 (n=42)	0.000
VH/VHE-DT	0.97 (n=30)	0.91 (n=30)	0.76 (n=79)	0.77 (n=42)	0.000
LHI/LHD	0.38 (n=30)	0.52 (n=29)	0.47 (n=78)	0.45 (n=40)	0.074
VH/VB	4.77 (n=28)	2.57 (n=29)	2.03 (n=79)	1.60 (n=42)	0.000
Child-Pugh	A	B	C		p.
VH/VHE-PT	0.97 (n=66)	0.84 (n=58)	0.74 (n=52)		0.000
VH/VHE-DT	0.96 (n=66)	0.79 (n=57)	0.71 (n=52)		0.001
LHI/LHD	0.45 (n=65)	0.46 (n=58)	0.55 (n=49)		0.935
VH/VB	3.79 (n=63)	1.84 (n=58)	1.84 (n=58)		0.000

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

En resumen, estos datos indican la existencia de una disminución progresiva del volumen hepático y un aumento del volumen del bazo asociadas a la presencia de descompensación clínica; sin embargo, la hipertrofia relativa del lóbulo izquierdo no es progresiva con la aparición de eventos clínicos aunque sí cambia significativamente con el desarrollo de varices, hito pronóstico en la historia natural de los pacientes con cirrosis compensada.

Objetivo 1.3. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y las determinaciones de laboratorio y la puntuación MELD.

El volumen hepático estandarizado (tanto VH/VHE-PT como VH/VHE-DT) y la variable VH/VB presentan correlaciones positivas y significativas con las determinaciones de albúmina y sodio en sangre, el recuento de plaquetas y la puntuación MELD. Por otro lado, el índice LHI/LHD no presentó una correlación significativa con las variables de laboratorio que condicionan el pronóstico en pacientes descompensados (albumina, sodio plasmático y

puntuación MELD), pero sí con el recuento plaquetario, determinación de laboratorio que varía con la progresión de la enfermedad en pacientes compensados (tabla 4).

Tabla 4. Relación entre las variables volumétricas. de laboratorio y la puntuación MELD

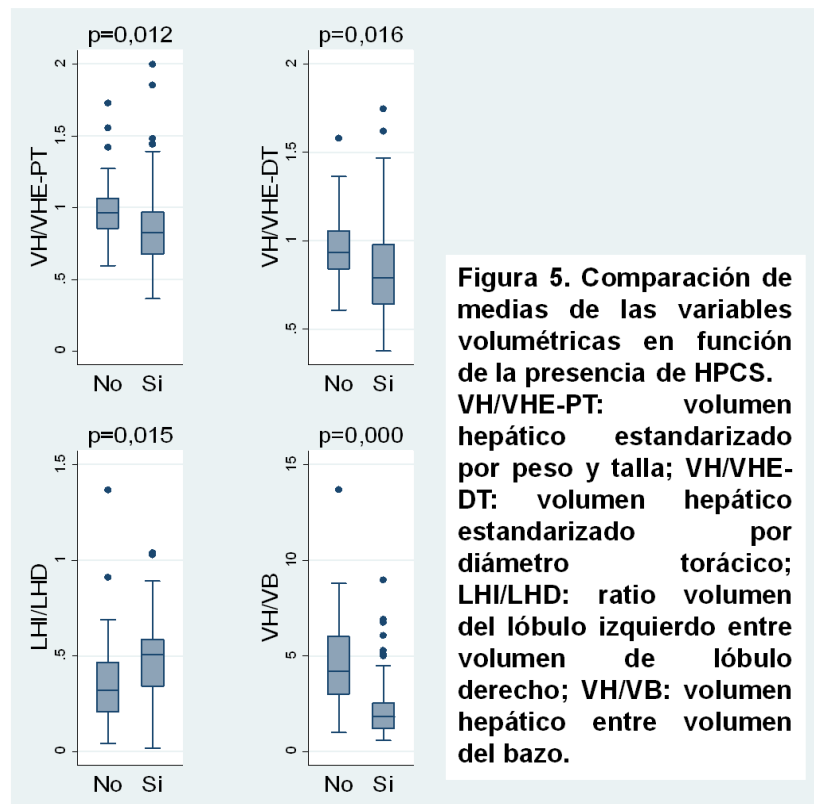
Albúmina		Sodio	
Variable	Coefficiente de correlación	Variable	Coefficiente de correlación
VH/VHE-PT (n=179)	0.38 (p=0.000)	VH/VHE-PT (n=184)	0.23 (p=0.002)
VH/VHE-DT (n=179)	0.41 (p=0.000)	VH/VHE-DT (n=183)	0.27 (p=0.000)
LHI/LHD (n=175)	-0.01 (p=0.857)	LHI/LHD (n=180)	-0.11 (p=0.131)
VH/VB (n=176)	0.40 (p=0.000)	VH/VB (n=181)	0.25 (p=0.001)
Plaquetas		Puntuación MELD	
Variable	Coefficiente de correlación		Coefficiente de correlación
VH/VHE-PT (n=182)	0.33 (p=0.000)	VH/VHE-PT (n=180)	-0.29 (p=0.000)
VH/VHE-DT (n=183)	0.29 (p=0.000)	VH/VHE-DT (n=179)	-0.32 (p=0.000)
LHI/LHD (n=179)	-0.15 (p=0.039)	LHI/LHD (n=177)	-0.01 (p=0.898)
VH/VB (n=180)	0.51 (p=0.000)	VH/VB (n=177)	-0.36 (p=0.000)

Relación entre variables cuantitativas estimada mediante el coeficiente de correlación de Pearson. VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Objetivo 1.4. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y el grado de hipertensión portal.

Se observaron correlaciones negativas y significativas entre el GPVH y las variables VH/VHE-PT ($r=-0.28$, $p=0.001$), VH/VHE-DT ($r=-0.29$, $p=0.000$) y VH/VB ($r=-0.45$, $p=0.000$). El índice LHI/LHD presenta una correlación positiva y significativa con el GPVH ($r=0.18$, $p=0.030$) a expensas de lo que ocurre en pacientes compensados ($r=0.30$, $p=0.023$), pero no así en los descompensados ($r=0.10$, $p=0.379$).

Llamativamente, hubo una asociación significativa entre todas las variables volumétricas y la presencia de HPCS (figura 5).



Objetivo 1.5. Relación entre la volumetría hepática y esplénica y las alteraciones histológicas.

Como era previsible, se observó una relación entre el grado de fibrosis y las variables clínicas, hemodinámicas y de laboratorio asociadas con la progresión de la enfermedad. Tanto la aproximación cualitativa a la cantidad de fibrosis expresada a través de los subestadios de Laennec como la medición cuantitativa de la misma, es decir el CPA, se relacionaron con las categorías de Child-Pugh, la presencia de enfermedad descompensada, las descompensaciones específicas, la puntuación MELD, el GPVH y el desarrollo de HPCS (ver tablas de la 8 a la 11 en el anexo).

Sin embargo, como se muestra en la tabla 5, ninguna de las variables volumétricas se relacionó con el grado de fibrosis (ni descrito de manera cualitativa según los subestadios de Laennec ni de manera cuantitativa con el CPA).

Tabla 5. Relaciones entre las variables volumétricas y el grado de fibrosis.

Estadios de Laennec					CPA
Variable	F4a	F4b	F4c	p.	Pearson (n; p)
VH/VHE-PT	0.91 (n=57)	0.80 (n=71)	0.89 (n=46)	0.051	-0.09 (167; 0.231)
VH/VHE-DT	0.88 (n=57)	0.78 (n=70)	0.84 (n=46)	0.091	-0.10 (166; 0.191)
LHI/LHD	0.45 (n=56)	0.45 (n=70)	0.44 (n=44)	0.151	-0.00 (164; 0.979)
VH/VB	2.95 (n=55)	2.35 (n=70)	2.40 (n=46)	0.179	-0.08 (165; 0.320)

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo; CPA: "Collagen proportional area" o área proporcional de colágeno.

Con respecto a las relaciones entre las cuatro variables volumétricas obtenidas y otros fenómenos histológicos recogidos de manera semicuantitativa, solo encontramos relaciones estadísticamente significativas entre el volumen hepático estandarizado y el grado de inflamación periportal (para VH/VHE-PT: 0.82 si moderada-grave frente a 0.89 en leve o ausente, $p=0.051$; para VH/VHE-DT: 0.79 si moderada-grave frente a 0.87 en leve o ausente, $p=0.041$) y la esteatosis mayor del 25% (para VH/VHE-PT: 1.01 frente a 0.85, $p=0.034$; para VH/VHE-DT: 1.00 frente a 0.82, $p=0.010$) (ver tabla 12 del anexo).

Según estos datos, y a pesar de que tanto la volumetría hepática y esplénica como el grado de fibrosis se relacionan de manera separada con los acontecimientos clínicos, los cambios hemodinámicos y las alteraciones de laboratorio que condicionan el pronóstico, no se objetivó ninguna asociación estadística entre ellos, lo que sugiere que el tamaño visceral y la cantidad de

fibrosis pudieran evolucionar de manera independiente a lo largo de la historia natural de la cirrosis.

Objetivo 1.6. Subanálisis por etiologías de la enfermedad hepática.

La causa viral fue la predominante, afectando a 113 de los 185 pacientes (61.08%), siendo el VHC el principal agente causal (84.07% de las causas virales). El consumo enólico fue la etiología responsable en 53 pacientes (28.65%), mientras que el resto de las etiologías estuvieron mínimamente representadas, suponiendo conjuntamente alrededor del 10% de la muestra. La distribución de las características demográficas y de la enfermedad hepática difieren según la causa de la misma: los pacientes etílicos son con mayor frecuencia varones que los pacientes virales (98.11% frente a 86.73%, $p=0.020$), presentan hepatocarcinoma con menos frecuencia (47.11% frente a 72.56%, $p=0.002$), tienen una mayor proporción de descompensación (79.25% frente a 61.95%, $p=0.027$) y de HPCS (89.19% frente a 75.27%, $p=0.079$), poseen una mayor puntuación MELD (14.69 [7.17] frente a 11.99 [5.47], $p=0.009$) y presentan subestadios de Laennec más avanzados (30.0%/28.0%/42.0% frente a 34.3%/48.6%/17.1% para 4a/4b/4c respectivamente, $p=0.003$). A pesar de los datos referidos previamente, los pacientes etílicos mostraron una tendencia a presentar menores cambios volumétricos, consistentes en una menor reducción del volumen hepático (VH/VHE-PT de 0.87 [0.20] frente a 0.81 [0.23], $p=0.104$) y menor hipertrofia relativa del LHI (LHI/LHD de 0.40 [0.17] frente a 0.47 [0.20], $p=0.037$).

Con respecto al subgrupo de pacientes de etiología viral, se reproducen prácticamente la totalidad de los hallazgos del análisis estadístico realizado

para el global de la población. El volumen hepático estandarizado (de cualquiera de los dos modos propuestos) y el índice VH/VB disminuyen de manera significativa con la aparición de eventos clínicos y con las determinaciones bioquímicas. Las cuatro variables volumétricas (VH/VHE-PT, VH/VHE-DT, LHI/LHD y VH/VB) se relacionan con la progresión del gradiente y la presencia de HPCS. Al igual que en el global de la población, en los pacientes virales no se encuentran relaciones significativas entre las variables volumétricas y el grado de fibrosis. Sí se observó, sin embargo asociación entre el volumen hepático estandarizado y otros fenómenos histológicos como la pérdida de espacios portales y el grado de inflamación periportal.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes etílicos no se reprodujeron las diferencias halladas entre el volumen hepático estandarizado y las sucesivas variables asociadas con el pronóstico en la enfermedad hepática, ni clínicas, ni de laboratorio ni hemodinámicas. Como en el análisis global, tampoco se hallan diferencias significativas entre el volumen estandarizado y el grado de fibrosis. Sí se mantienen sin embargo en este subgrupo de pacientes etílicos las relaciones entre el índice LHI/LHD y las variables hemodinámicas, así como las relaciones entre el índice VH/VB y la mayoría de las variables pronósticas analizadas.

En las tablas 13 a 17 del anexo se recoge el análisis completo estratificado por etiologías viral y etílica.

Globalmente estos datos expresan que las relaciones entre la volumetría y los eventos pronósticos aparecen preferentemente en los pacientes de etiología viral; sin embargo, no se puede concluir que estos hallazgos correspondan a diferencias verdaderas entre etiologías con respecto a la

evolución morfológica de la enfermedad, si bien podrían estar inducidos por la menor proporción de pacientes alcohólicos.

Objetivo 2.1. Estudio de la relación entre volumetría e hipertensión portal teniendo en cuenta el grado de fibrosis: análisis de regresión logística para la detección de variables relacionadas de manera independiente con la presencia de HPCS.

Se realizó un análisis de regresión logística para explorar las relaciones de las variables volumétricas y de las variables relacionadas con el grado de fibrosis con la existencia de HPCS. Este análisis pretende determinar la presencia de asociaciones independientes entre estos posibles factores fisiopatológicos y el desarrollo de HPCS, evento este último de reconocido valor pronóstico. Para ello se desarrolló el modelo según la siguiente estrategia. Como variables volumétricas se incluyeron en el análisis el VH/VHE-PT y el índice LHI/LHD, pues vienen a representar diferentes modificaciones morfológicas intrahepáticas: por un lado la pérdida global de volumen y por otro lado las variaciones relativas del tamaño segmentario. No se incluye en el análisis el volumen del bazo al considerarse éste un cambio morfológico en gran medida secundario al desarrollo de HTP. Como variable para representar la cantidad de fibrosis se eligió la CPA al tratarse de una variable cuantitativa y más sensible por tanto a los cambios progresivos que la interpretación semicuantitativa que suponen los estadios de Laennec. Finalmente se incluyeron en el análisis variables generales demográficas como la edad y el sexo y la causa predominante de la enfermedad hepática

subyacente, al haberse detectado ya en el análisis de los subgrupos etiológicos diferente distribución de las variables volumétricas y del grado de fibrosis.

Como se puede observar en la tabla 6 los resultados de este análisis muestran que tanto el volumen total hepático como la hipertrofia relativa del lóbulo izquierdo, así como el grado de fibrosis son eventos independientemente relacionados con la presencia de HPCS.

Tabla 6. Regresión logística uni y multivariante para la presencia de HPCS.

Variable	Univariante		Multivariante	
	OR (IC95%)	p.	OR (IC95%)	p.
Edad (años cumplidos)	0.97 (0.93-1.02)	0.193		
Sexo varón	0.87 (0.29-2.60)	0.807		
Etiología (viral referencia)				
-Etilismo frente a viral	2.71 (0.87-8.47)	0.086	5.78 (1.38-24.25)	0.017
-Otras frente a viral	0.79 (0.25-2.47)	0.684	2.42 (0.52-11.33)	0.262
VH/VHE-PT	0.18 (0.04-0.73)	0.016	0.07 (0.01-0.51)	0.008
LHI/LHD	15.15 (1.63-140.62)	0.017	16.52 (1.36-200.38)	0.028
CPA (%)	1.08 (1.04-1.14)	0.001	1.09 (1.03-1.15)	0.002

HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa. OR: odds ratio; VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); CPA: collagen proportional area o área proporcional de colágeno. Análisis realizado en un total de 147 pacientes con estudio hemodinámico realizado. de los cuales 115 de ellos presentaban HPCS.

Objetivo 2.2. Desarrollo de un modelo predictivo para la presencia de HPCS basado en la volumetría.

Se pretendió analizar la capacidad de predecir HPCS en función de diferentes variables volumétricas que pueden extraerse de manera sencilla a partir del TC. En este caso, la estrategia empleada para el desarrollo del modelo fue la siguiente: se calcularon todos los posibles modelos con las variables: VH/VHE-PT, el índice LHI/LHD, el VB y el volumen de la porta

común. Nuevamente se incluyó también en el modelo máximo la variable etiología, al haberse detectado previamente una distribución diferencial de las variables volumétricas en función de las diferentes etiologías. De entre todos los modelos posibles se seleccionó aquel que optimizara el área bajo la curva y presentara un índice de información de Akaike (AIC) más favorable. Para valorar la capacidad diagnóstica en la población de pacientes compensados se realizó un análisis independiente en este subgrupo. Para el cálculo del área bajo la curva se utilizó la estimación de probabilidad de presentar HPCS para cada individuo según las variables conservadas en el modelo final.

Para el global de la muestra el mejor modelo resultante incluye las variables VH/VHE-PT, VB y la etiología; el área bajo la curva estimada con este modelo es de 0.84 (IC 95% 0.76 – 0.92). Para el subgrupo de pacientes compensados el mejor modelo resultante está constituido por el índice LHI/LHD, el VB y la etiología; el área bajo la curva estimada con este modelo es de 0.85 (IC 95% 0.75 – 0.95) (Ver figura 6 y tabla 7).

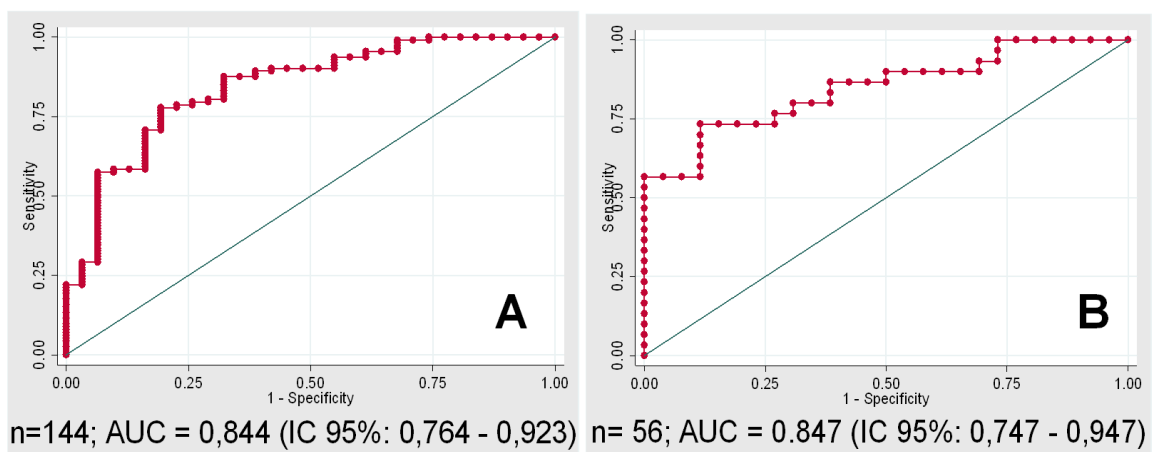


Figura 6. Curvas ROC para la predicción de HPCS a partir de variables volumétricas. A: Total de la muestra; variables en el modelo: VH/VHE-PT, VB, etiología. B: Pacientes compensados; variables en el modelo: LHI/LHD, VB, etiología.

Tabla 7. Modelos para la predicción de HPCS a partir de variables volumétricas.

Total de la muestra.

Método a partir de todos los modelos posibles. AIC como índice de información para la selección del mejor modelo. Número de observaciones finales $n=144$; p global del modelo 0.000.

Variable	Coefficiente	Error estándar	p.
VH/VHE-PT	-2.36	0.95	0.013
Volumen del bazo (cm ³).	0.01	0.01	0.000
Etiología (viral como referencia)			
- Etílica	1.23	0.65	0.057
- Otras	-0.32	0.76	0.671
Constante	0.78	0.92	0.413

Pacientes compensados.

Método a partir de todos los modelos posibles. AIC como índice de información para la selección del mejor modelo. Número de observaciones finales $n=56$; p global del modelo 0.000.

Variable	Coefficiente	Error estándar	p.
LHI/LHD	4.03	1.94	0.038
Volumen del bazo (cm ³).	0.01	0.01	0.004
Etiología (viral como referencia).			
- Etílica	0.70	0.87	0.420
- Otras	-4.04	1.82	0.026
Constante	-3.40	1.06	0.001

HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII).

Las fórmulas para estimar el riesgo o probabilidad (representado como OR) de presentar HPCS serían:

- Para el total de la muestra: $e^{(0.78 - 2.36 \times \text{VH/VHE-PT} + 0.01 \times \text{VB} + 1.23 \times \text{Etiología etílica} - 0.32 \times \text{Etiología no viral y no etílica})}$.
- Para el subgrupo de compensados: $e^{(-3.4 + 4.03 \times \text{LHI/LHD} + 0.01 \times \text{VB} + 0.7 \times \text{Etiología etílica} - 4.04 \times \text{Etiología no viral y no etílica})}$.

Objetivo 3. Relaciones entre el volumen hepático libre de fibrosis estandarizado (VHLF/VHE-PT) y los acontecimientos con valor pronóstico en la enfermedad viral.

Para el análisis de la posible influencia del volumen hepático libre de fibrosis se restringió el análisis al subgrupo de pacientes de etiología viral por ser el más numeroso y porque, como se ha comentado previamente, existe una mayor concordancia en las relaciones entre el volumen hepático o el grado de fibrosis y otras variables con valor pronóstico conocido, ya sean clínicas, de laboratorio o hemodinámicas. En este grupo concreto de pacientes se confirma que tanto el volumen hepático estandarizado como el CPA, son variables que se relacionan de manera independiente con la presencia de HPCS dado que no presentan relación estadística entre ellas, ni globalmente, ni en diferentes subgrupos pronósticos de la enfermedad (correlación entre VH/VHE-PT y CPA en pacientes virales compensados: $r=-0.07$, $p=0.627$; descompensados: $r=-0.01$, $p=0.954$; sin HPCS: $r=-0.18$, $p=0.443$; con HPCS $r=0.04$, $p=0.912$).

En este grupo de pacientes, el VHLF/VHE-PT disminuye con la aparición de descompensación global (0.60 [0.17] frente a 0.83 [0.19], $p=0.000$) y específicamente con el desarrollo de ascitis (0.60 [0.17] frente a 0.82 [0.19], $p=0.000$), de encefalopatía (0.57 [0.14] frente a 0.77 [0.20], $p=0.000$) y de hemorragia (0.59 [0.14] frente a 0.71 [0.21], $p=0.011$); esto ocurre igualmente para los sucesivos estadios de las clasificaciones clínicas de Child-Pugh (0.86 [0.18], 0.61 [0.13] y 0.55 [0.13] para los estadios A, B y C respectivamente, $p=0.000$) y de Baveno (0.91 [0.14], 0.73 [0.19], 0.61 [0.18], 0.59 [0.14] para los estadios del I al IV respectivamente, $p=0.000$). El VHLF/VHE-PT también es significativamente menor en pacientes con varices de cualquier tamaño en la

endoscopia (0.64 [0.18] frente a 0.85 [0.20], $p=0.000$) y en los casos con HPCS (0.66 [0.19] frente a 0.88 [0.19], $p=0.000$). El VH/LF/VHE-PT presenta mejor correlación que el VH/VHE-PT y que el CPA con la puntuación MELD, la albúmina sérica, el recuento plaquetario, la puntuación numérica de Child-Pugh y el GPVH (tabla 8). Con respecto a su relación con otros fenómenos histológicos, se observan variaciones estadísticamente significativas del VH/LF/VHE-PT en función de la pérdida de más del 50% de los espacios portales (0.63 [0.20] frente a 0.78 [0.18], $p=0.000$), y de la pérdida de más del 50% de las venas centrales (0.62 [0.18] frente a 0.84 [0.21], $p=0.001$).

Tabla 8. Correlaciones del volumen global estandarizado, del área de fibrosis y del volumen libre de fibrosis estandarizado con variables pronósticas en la enfermedad viral.

	Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación de Spearman
<i>Puntuación MELD.</i>		
VH/VHE-PT (n=108)	-0.52 ($p=0.000$)	-0.61 ($p=0.000$)
CPA (n=95)	0.31 ($p=0.002$)	0.32 ($p=0.001$)
VH/LF/VHE-PT (n=95)	-0.54 ($p=0.000$)	-0.62 ($p=0.000$)
<i>Albúmina.</i>		
VH/VHE-PT (n=108)	0.53 ($p=0.000$)	0.56 ($p=0.000$)
CPA (n=95)	-0.28 ($p=0.005$)	-0.32 ($p=0.001$)
VH/LF/VHE-PT (n=95)	0.61 ($p=0.000$)	0.62 ($p=0.000$)
<i>Plaquetas.</i>		
VH/VHE-PT (n=111)	0.30 ($p=0.006$)	0.33 ($p=0.001$)
CPA (n=98)	-0.22 ($p=0.028$)	-0.17 ($p=0.102$)
VH/LF/VHE-PT (n=98)	0.36 ($p=0.002$)	0.31 ($p=0.002$)
<i>Puntuación Child-Pugh.</i>		
VH/VHE-PT (n=105)	-0.60 ($p=0.001$)	-0.62 ($p=0.000$)
CPA (n=92)	0.29 ($p=0.004$)	0.32 ($p=0.002$)
VH/LF/VHE-PT (n=92)	-0.64 ($p=0.000$)	-0.64 ($p=0.000$)
<i>GPVH</i>		
VH/VHE-PT (n=93)	-0.44 ($p=0.001$)	-0.48 ($p=0.000$)
CPA (n=82)	0.26 ($p=0.017$)	0.32 ($p=0.003$)
VH/LF/VHE-PT (n=82)	-0.50 ($p=0.000$)	-0.52 ($p=0.000$)

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; CPA: collagen proportional area o área proporcional de colágeno; VH/LF/VHE-PT: volumen hepático libre de fibrosis estandarizado en función del peso y talla; GPVH: gradiente de presión venosa hepática.

En la figura 7 se aprecian ejemplos de cómo puede variar este volumen teórico en función de la aportación diferencial del aumento de fibrosis o de la merma del volumen, sin que la magnitud de ambos fenómenos vaya asociada: pacientes con igual volumen estimado por TC presentan grados diferentes de fibrosis y viceversa, a igual porcentaje de parénquima ocupado por fibrosis, observamos ejemplos con volúmenes totales estimados muy variables, lo que refleja la independencia de los dos fenómenos, volumen y grado de fibrosis.

Estos datos sugieren que, al menos en la enfermedad viral, una estimación del volumen de parénquima libre de fibrosis, es decir, una combinación de dos variables predictivas relevantes como el volumen del órgano y el grado de fibrosis, se relaciona con los acontecimientos clínicos, de laboratorio y hemodinámicos de manera más ajustada que cada una de estas variables aisladas. Este índice podría entenderse como una aproximación teórica al grado de extinción parenquimatosa, resultante tanto de la merma del tamaño del órgano como de la cantidad de éste que es ocupado por fibrosis, lo que concuerda con su asociación con la pérdida de espacios porta y de venas centrales.

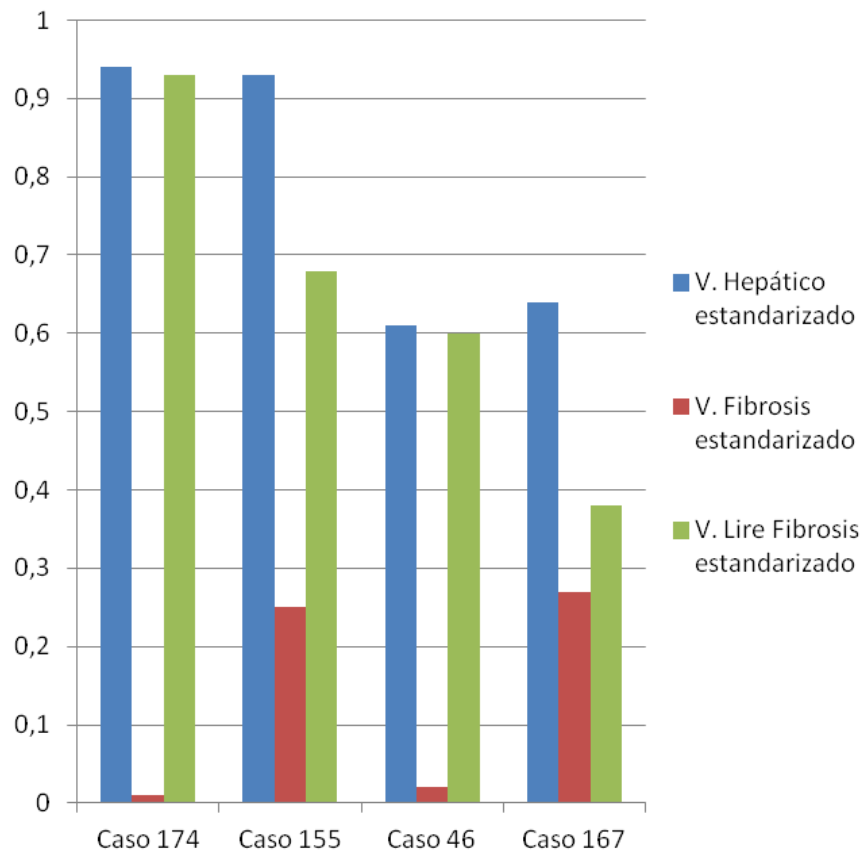


Figura 7. Ejemplos en la muestra de la estimación del volumen hepático libre de fibrosis dependiendo del grado de fibrosis y de la pérdida en el volumen medido por TC.

DISCUSIÓN.

Es bien sabido que el avance de la cirrosis conlleva una atrofia progresiva del hígado¹¹⁰, no obstante, se desconoce si los sucesivos cambios histopatológicos, hemodinámicos y clínicos que acontecen a lo largo de la historia natural de la enfermedad tienen una traducción cuantificable en lo referente al volumen del órgano, ni si éste presenta en consecuencia significación pronóstica. El presente estudio demuestra como el volumen hepático, tanto global como segmentario, y el volumen esplénico, determinados de manera accesible a través de un TC convencional y estandarizados a partir de medidas antropométricas sencillas, varían de manera característica y diferencial a lo largo de las fases de la enfermedad hepática y se relacionan con los principales hitos pronósticos de la misma, incluido el desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa. Esta relación entre volumetría y hemodinámica resulta independiente del grado de fibrosis y puede contribuir por tanto a mejorar la estratificación no invasiva del riesgo basada en determinaciones subrogadas de ésta como la elastografía.

La volumetría visceral abdominal permite identificar tres hallazgos morfológicos fundamentales y característicos en la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada:

1. Un incremento de la relación LHI/LHD
2. Una atrofia progresiva y global del órgano
3. Un aumento gradual del volumen del bazo.

Si bien se trata de fenómenos previamente conocidos^{77,79,110,113,114} y parcialmente solapados en su desarrollo, el presente estudio sugiere que la cronología de su aparición está diferenciada en las sucesivas fases de la cirrosis. De este modo, en la fase compensada de la enfermedad el fenómeno predominante es el incremento progresivo de la ratio LHI/LHD, hallazgo que ya se había sugerido en trabajos recientes^{113,114}. Así, en una serie de pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (28% con fibrosis avanzada y 18% con cirrosis), la relación LHI/LHD se mantuvo estable en pacientes con fibrosis leve o intermedia en comparación con los pacientes sin fibrosis (entre 0.54 y 0.66). Sin embargo, los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (esto es, el espectro que abarca el término enfermedad hepática crónica avanzada) presentaron un incremento significativo de dicho índice con respecto a los estadios más benignos de fibrosis: 0.75 para la fibrosis avanzada y 1.04 para la cirrosis compensada. Dicho índice presentaba un área bajo la curva de 0.8 para la predicción de fibrosis avanzada o cirrosis (con un punto de corte de 0.66), y de 0.87 para la predicción de cirrosis (0.82 como punto de corte). De hecho, en el análisis de regresión logística multivariante, la única variable asociada de modo independiente a la ratio LHI/LHD fue el estadio de fibrosis en la biopsia hepática¹¹⁴. En otro estudio reciente que incluyó 624 pacientes con enfermedad hepática de diferentes etiologías (con predominio de virus C, alcohol y enfermedad hepática por depósito de grasa) se demostraron resultados similares, aunque con unos valores de la relación LHI/LHD menores para cada estadio de fibrosis. Este fenómeno es probablemente debido a la inclusión de enfermos con múltiples etiologías de la lesión. Dicho índice mostró un área bajo la curva para la predicción de enfermedad hepática crónica avanzada de 0.88 y de 0.9 para el diagnóstico de

cirrosis¹¹³. Hallazgos similares se reproducen en nuestro estudio, donde el índice LHI/LHD observado en nuestros pacientes con cirrosis (0.44-0.45 independientemente del estadio clínico) fue muy similar al de este trabajo (0.51). Adicionalmente, en nuestra serie, observamos cómo esta ratio LHI/LHD progresa con el avance de la enfermedad en la fase cirrótica y preclínica de la misma, mientras que se mantiene estable una vez aparece la descompensación sintomática. Puesto que este índice solo progresa durante la fase compensada de la cirrosis, presenta relaciones significativas exclusivamente con sus variables pronósticas específicas (recuento plaquetario, GPVH o la existencia de varices), y no así con las propias de la enfermedad descompensada. El motivo por el que se produce esta evolución morfológica del hígado durante el establecimiento de la enfermedad hepática crónica avanzada es desconocido. Se ha propuesto que pueden existir diferencias en el aporte global de nutrientes entre ambos lóbulos, en la secreción paracrina o autocrina de hormonas o factores estimulantes, así como a un balance regional heterogéneo en el proceso perfusión-drenaje venoso¹¹³. Es conocido como determinados fenómenos fisiopatológicos tienen una distribución focal como consecuencia de diferencias regionales en el ambiente hormonal. Así, en pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica parece existir un efecto directo de la insulina en la distribución de la esteatosis, que viene determinada por la proximidad a la fuente de la hormona: existe característicamente depósito de grasa en la inmediación del hilio hepático cuando las venas pancreáticas drenan directamente a dicha zona^{115,116}. También se ha descrito cómo esta distribución regional de moléculas circulantes condicionada por la anatomía vascular influye en cambios histopatológicos propios de la enfermedad hepática avanzada como el

desarrollo de nódulos de regeneración en las zonas de fibrosis próximas a las ramificaciones venosas portales¹¹⁷.

El segundo hallazgo morfológico relevante, la pérdida de volumen del hígado enfermo, se establece progresivamente y de modo homogéneo en todo el órgano. Este proceso se solapa parcialmente con el incremento del índice LHI/LHD. Así entre los enfermos compensados, aquellos con varices esofágicas (estadio 2 de Baveno) presentan con respecto a los que no tienen varices (estadio 1) un incremento casi del 40% en la ratio LHI/LHD, y un descenso el 10% en el volumen hepático. Sin embargo, en tanto que la proporción relativa entre LHI y LHD se mantiene estable, el volumen del hígado continúa disminuyendo a medida que progresa la enfermedad hacia sus fases más avanzadas. Atendiendo a estadios clínicos, mientras que el volumen hepático normalizado en función de la superficie corporal o del diámetro torácico es cercano a 1 en los pacientes Child-Pugh A (es decir, acorde con la normalidad), en los pacientes Child-Pugh B presenta una descenso del 16% con respecto a la normalidad, y del 26% en los pacientes grado C. Adicionalmente, se pudo comprobar cómo el volumen hepático normalizado presenta una correlación estadísticamente significativa con parámetros asociados a la insuficiencia hepatocelular como el índice MELD, la albúmina o el sodio plasmático, todos ellos con marcado valor pronóstico en pacientes descompensados. Por otra parte, analizando los datos en función de cada tipo de descompensación (ascitis, encefalopatía, hemorragia varicosa), los pacientes que las desarrollaron mostraban un volumen hepático estandarizado significativamente menor, siendo especialmente llamativo el caso de los pacientes con encefalopatía, que presentaron el mayor grado de atrofia

hepática. Estos datos sugieren por tanto que la pérdida gradual de volumen hepático es el fenómeno predominantemente implicado en el deterioro progresivo de la función hepática a medida que la enfermedad avanza por las sucesivas fases clínicas. El evento fisiopatológico central en la pérdida de volumen es la aparición de áreas de extinción parenquimatosa, esto es, la pérdida de contigüidad entre hepatocitos, produciendo lesiones que son remodeladas en forma de septos fibrosos cuyo grosor puede ser variable entre 0.05 y varios milímetros. En ocasiones, los focos de extinción parenquimatosa pueden ser visibles macroscópicamente, alcanzando diámetros mayores de varios centímetros, incluso segmentos hepáticos completos. Los fenómenos de microtrombosis, que competen tanto a radicales venosos portales como a tributarias de las venas hepáticas parecen relacionarse con la cuantía y distribución de estas zonas de extinción parenquimatosa¹¹⁸.

Por último, el tercer hallazgo morfológico a destacar según los presentes resultados es el aumento progresivo del volumen del bazo desde fases incipientes, asintomáticas de la enfermedad. La relación del volumen hepático con el volumen del bazo cambia claramente con variables pronósticas tanto globales como propias de pacientes compensados y presenta coeficientes de correlación con estas variables superiores en términos absolutos a los del resto de índices volumétricos. De acuerdo con publicaciones previas^{78,79,119}, la presente tesis sugiere que las alteraciones morfológicas esplénicas comienzan en estadios tempranos en la cirrosis pero son progresivas también durante la fase descompensada. A pesar de que aun existe controversia sobre los procesos fisiopatológicos que producen esplenomegalia en el contexto de la enfermedad hepática, se conoce que el aumento del volumen de este órgano

no es únicamente secundario a la congestión asociada a la hipertensión portal, sino que puede ser asimismo causa contributiva a ésta y depende adicionalmente de un componente estructural de hiperplasia de la pulpa blanca, que parece tener su origen en fenómenos inmunológicos asociados a la enfermedad hepática crónica¹¹⁹. Estudios realizados en receptores de trasplante hepático demuestran como el descenso drástico de la presión portal tras la cirugía rara vez resuelve la esplenomegalia de manera completa, pudiendo ésta disminuir en cierto grado al revertir la congestión pero persistiendo el componente definitivo asociado a la hiperplasia tisular^{120,121}. El aumento del volumen del bazo por tanto no solo correspondería con un marcador de progresión del síndrome de hipertensión portal, sino también de las fases incipientes de enfermedad hepática avanzada no asociadas a hipertensión portal clínicamente significativa. Si se incorpora su determinación a la del volumen hepático se reflejan tanto los cambios morfológicos locales como el grado de repercusión hemodinámica intraabdominal característico en la historia natural de la enfermedad, resultando una variable conjunta más sensible a los cambios que marcan el pronóstico.

Integrando las observaciones de la presente tesis que hemos expuesto hasta ahora con lo conocido previamente sobre la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada, se puede sugerir una ampliación del esquema de subclasificación fisiopatológica propuesto por Garcia-Tsao⁵ donde se incluyen las variaciones volumétricas evolutivas que caracterizan las distintas fases de la enfermedad (figura 8). Esta propuesta cumple un objetivo descriptivo, atractivo desde el punto de vista teórico, al establecer los momentos de inicio y las tendencias de los cambios morfológicos viscerales a

lo largo del espectro de gravedad de la enfermedad. No obstante, sugiere adicionalmente que profundizar en la caracterización de estas variaciones volumétricas (cuya medición es sencilla y accesible) puede aumentar nuestra capacidad discriminativa para subclasificar y estadificar la cirrosis, no solo en la fase compensada (donde vendrían a complementar otras técnicas no agresivas como la elastografía), sino también en la fase descompensada, contexto clínico donde las alternativas no invasivas para pronosticar, más allá de la incidencia de eventos sintomáticos, son escasas. Si se logra concretar, dentro de estas tendencias volumétricas generales, puntos de corte específicos, estandarizados, de comprensión y difusión fácil, la volumetría hepática y esplénica puede suponer una herramienta útil para proporcionar a los pacientes una mejor atención en la práctica clínica diaria.

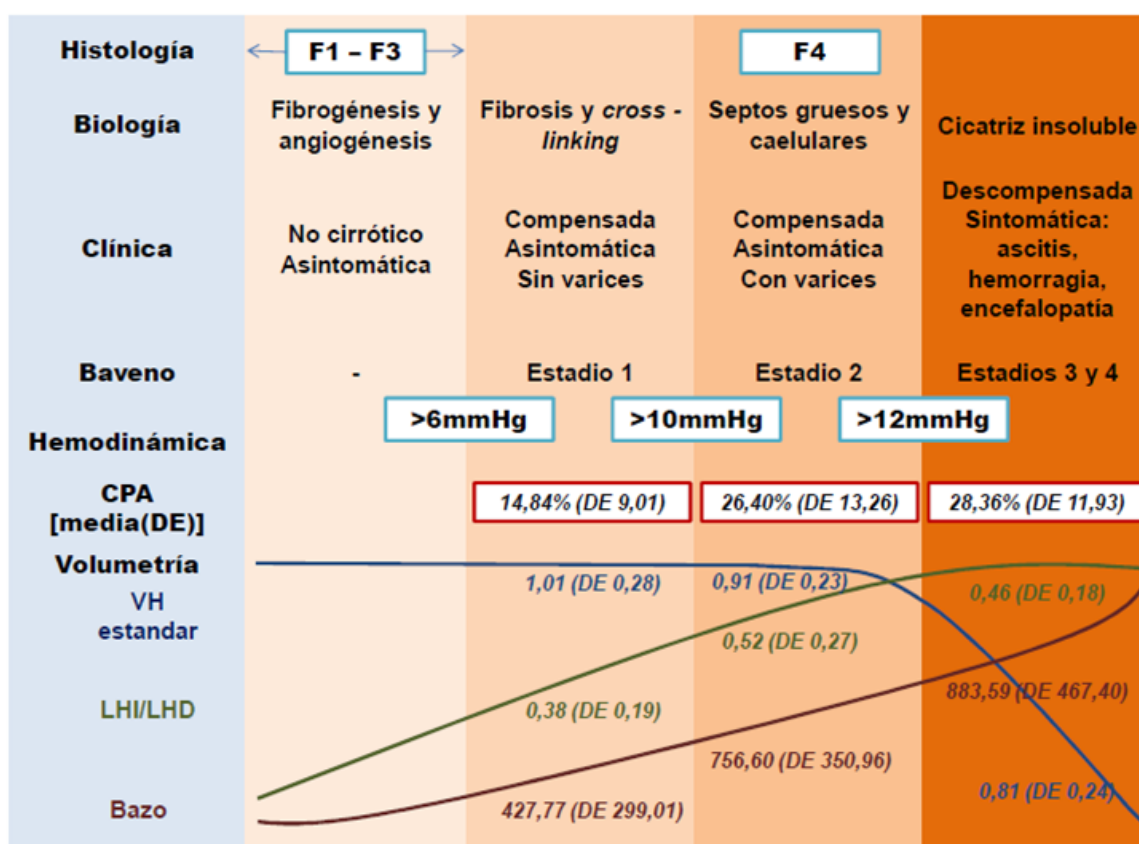


Figura 8. Subclasificación fisiopatológica y cambios volumétricos en la historia natural de la enfermedad hepática crónica avanzada . (Modificado de Garcia-Tsao⁵).

Como potencial aplicación práctica de la volumetría esplácnica en el contexto de la cirrosis, se ha explorado en esta tesis su capacidad para predecir la presencia de HPCS. Tanto para el global de la muestra como para el subgrupo de pacientes compensados (donde la predicción de HPCS tiene interés clínico) la puntuación pronóstica obtenida a partir de parámetros volumétricos demuestra una apropiada capacidad para la predicción de HPCS, con áreas bajo la curva superiores a 0.80. Nuevamente, el cambio volumétrico hepático que mejor predice HPCS en pacientes compensados es la relación LHI/LHD, mientras que en el total de la muestra, compuesta principalmente por pacientes descompensados con GPVH mayores, la reducción global del hígado es la que marca la presencia de HPCS. Existe un interés creciente en el mundo de la hepatología en el desarrollo de métodos no invasivos para la estimación del grado de hipertensión portal y la presencia de varices que permitan agilizar la toma de decisiones y eviten a los pacientes molestias y riesgos; sin embargo, y hasta la fecha, muy pocas de estas herramientas se han consolidado en la práctica clínica. Más allá de la recomendación reciente de la última conferencia de consenso de Baveno⁶ de obviar la realización de endoscopia de cribado en aquellos casos con índice elastográfico inferior a 21 Kpa y plaquetas superiores a 150000/microl (por su alto valor predictivo negativo para la existencia de varices que requieran tratamiento), los diferentes modelos y fórmulas predictivas no han logrado generalizarse, bien por falta de confirmación en su validez externa o bien por ser poco prácticos en cuanto a su construcción y aplicabilidad. El método que de manera aislada ha demostrado mejor capacidad predictiva para HPCS en pacientes compensados ha sido la elastografía hepática, con un área bajo la curva de hasta 0.88⁷⁹. Este área bajo la curva aumenta si añadimos al índice elastográfico determinaciones de

laboratorio como el recuento plaquetario o variables radiológicas como el diámetro esplénico: el índice LSPS (*Liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio score*, construido a partir de la fórmula: índice elastográfico x diámetro esplénico/recuento plaquetario) muestra áreas bajo la curva de 0.92 para la predicción de HPCS⁷⁹ y de 0.95 para la predicción de varices que requieren tratamiento¹²². En un estudio multicéntrico reciente con más de 500 pacientes compensados, las áreas bajo la curva resultantes fueron respectivamente de 0.82, 0.85 y 0.88 para la elastografía aislada, la elastografía asociada al recuento plaquetario y el LSPS⁸⁰. Con respecto a la capacidad predictiva de las variables volumétricas aisladas o de fórmulas combinadas que las contengan, la información disponible en la literatura es mucho más escasa: estudios recientes¹²³⁻¹²⁵, presentan áreas bajo la curva para la predicción de HPCS de diferentes modelos que incluyen variables volumétricas de entre 0.81 y 0.91. En todos estos estudios, al igual que en esta tesis, las variables volumétricas que mejor se correlacionan con el grado de HTP son las compuestas por el volumen hepático y el volumen del bazo. A diferencia de lo aquí referido, en estos trabajos no se utilizan medidas estandarizadas ni determinaciones del volumen segmentario (lo que podría interferir en la capacidad predictiva de los cálculos volumétricos) e incluyen en los modelos predictivos variables no volumétricas (endoscópicas, de laboratorio o radiológicas), lo que sin duda contribuye a mejorar las áreas bajo la curva pero a expensas de una menor sencillez en la construcción de las fórmulas y posiblemente sobreestimando la capacidad predictiva de la volumetría al introducir variables casi exclusivas de pacientes con HPCS (como la presencia de varices o de ascitis radiológica). Adicionalmente, en dos de estos estudios^{123,124} puede contemplarse un sesgo de selección, al incluir únicamente pacientes con varices esofágicas.

De validarse la capacidad demostrada en el presente estudio de la volumetría de manera aislada para predecir cambios hemodinámicos, ésta podría convertirse en una herramienta útil, rápida y accesible para la toma de decisiones clínicas. Es de destacar el interés que puede suscitar en el caso de pacientes compensados con hepatocarcinoma, donde a través de una única exploración radiológica lograríamos diagnosticar y estadificar el tumor, así como evaluar la posibilidad de resección a través de la estimación del grado de hipertensión portal.

Otro de los hallazgos relevantes de la tesis es la falta de asociación entre los cambios volumétricos viscerales y la intensidad de la fibrosis hepática. Corroborando información previa^{23,24,43,44}, en esta serie se pudo observar un aumento progresivo del grado de fibrosis con el avance de la enfermedad hepática según parámetros clínicos, hemodinámicos o de laboratorio. Además, tanto la cantidad de fibrosis como las alteraciones volumétricas se comportan en nuestro estudio como variables independientemente relacionadas con la presencia de HPCS. Esta información sugiere que el grado de fibrosis hepática no supone un cambio patológico que repercuta de manera relevante en la variación evolutiva del tamaño global del órgano; es decir, no podemos interpretarlo únicamente como un fenómeno residual, pasivo y reflejo de la extinción parenquimatosa, sino que constituye un evento dinámico y al menos parcialmente independiente de ésta. Es conocido a nivel molecular este carácter activo y autónomo del proceso de fibrogenesis hepática: la acumulación de colágeno extracelular y proteínas de matriz en respuesta al daño tisular ocasiona la activación de células estrelladas y la capilarización del endotelio sinusoidal, lo que induce sucesivamente un cambio en el ambiente de

citoquinas y de señales paracrinas así como un mayor reclutamiento celular y crecimiento de la matriz extracelular, lo que a su vez retroalimenta de manera positiva los mecanismos de amplificación de la fibrosis^{126,127}. Es de destacar que se ha observado en el presente estudio una asociación entre la variación del volumen hepático y otras variables histopatológicas como la pérdida de espacios porta, el grado de colestasis, y la intensidad de la esteatosis y la inflamación periportal. Esta asociación entre el tamaño del órgano y procesos como la esteatosis o la sobrecarga férrica ya se ha documentado previamente^{128,129}. Parecen existir por tanto otros fenómenos patológicos distintos a la fibrosis que pueden condicionar variaciones en el volumen del órgano, incluido entre estos el grado de pérdida de espacios porta, acontecimiento que traduce extinción parenquimatosa. Como se comentará posteriormente, es probable que estas consideraciones estén condicionadas por la etiología de la enfermedad hepática. En nuestro estudio hemos propuesto el concepto de *volumen hepático libre de fibrosis* en un intento de aglutinar estos datos complementarios procedentes del grado de fibrosis y la pérdida de volumen en una variable con coherencia fisiopatológica, como una aproximación teórica a la magnitud de la extinción de parénquima y la cantidad consecuente de tejido funcional preservado. Para el cálculo de este volumen se ha asumido que la relación entre el área de fibrosis y el área total de las muestras histológicas es representativa de lo que ocurre en el resto del órgano y que la relación entre la cantidad de fibrosis y el total es equivalente (aplicando únicamente la transformación cuadrática – cúbica) en el polígono que constituye el corte histológico y en el cuerpo complejo en tres dimensiones que supone el hígado real. Con estas asunciones en consideración, los datos aquí presentados indican que el *volumen hepático libre de fibrosis* presenta una

mejor correlación con escalas y determinaciones de valor pronóstico en la enfermedad hepática avanzada que la cuantificación de la fibrosis o el volumen hepático por separado. Es de destacar que existen en la literatura numerosos estudios que muestran la asociación entre el aclaramiento del verde de indocianina, que supone una determinación de la función detoxificadora del hepatocito que conceptualmente podríamos relacionar con la proporción de parénquima hepático funcional, y diferentes marcadores pronósticos en la cirrosis¹³⁰⁻¹³². Lamentablemente, no disponemos de datos acerca del aclaramiento del verde de indocianina para poder comparar su relación con las variables volumétricas y con el grado de fibrosis.

No se pretende con estos razonamientos proponer la variable volumen libre de fibrosis como una determinación con utilidad inmediata en la clínica habitual, pues su cálculo se presume complicado en este escenario y carente de pragmatismo. Por encima de esto y, en cualquier caso, de confirmarse el concepto de independencia entre el valor pronóstico del grado de fibrosis y de la volumetría, y de profundizarse en las especificaciones etiológicas que pudieran modificar esta idea, la volumetría aportaría información pronóstica añadida y complementaria a la de aquellas técnicas actuales basadas en la estimación del grado de fibrosis. A través de un cálculo rápido y semiautomático, facilitado por un software incorporado en las estaciones de trabajo radiológicas, y a partir de una exploración como el TC, que rara vez no forma parte de la evaluación rutinaria de pacientes con enfermedad hepática, se mejoraría la estimación del riesgo evaluada a través de la elastografía y los índices bioquímicos.

Para alcanzar estas conclusiones hemos utilizado una muestra amplia de pacientes, representativa de todo el espectro evolutivo de la enfermedad hepática crónica avanzada y caracterizada de manera homogénea e integral, atendiendo a aspectos clínicos, hemodinámicos, histológicos y volumétricos.

Adicionalmente, el estudio histológico se ha realizado sobre muestras quirúrgicas de gran tamaño a las que se presupone una representatividad de lo que acontece en el total del órgano mayor a la esperada en muestras de biopsias, que han sido las empleadas en la mayoría de estudios previos que establecen correlaciones histológicas con cambios clínicos o hemodinámicos^{23,24}. Para la medición de la fibrosis en estas muestras hemos optado no solo por una escala semicuantitativa convencional, como es la clasificación de Laennec, sino también por un método cuantitativo, objetivo y reproducible: el cálculo del área de fibrosis mediante análisis digital por imagen. Esta técnica ha sido empleada y validada en estudios previos en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada^{24,58,112}.

Al disponer del peso total del órgano explantado en aquellos pacientes que recibieron un trasplante se ha comprobado en nuestra muestra la fiabilidad de la técnica de medición de los volúmenes hepáticos mediante el TC: la correlación entre el peso real del órgano y el volumen determinado por TC ha resultado alta, con unos coeficientes de correlación superiores a 0.8, independientemente de la gravedad de la enfermedad establecida en la clasificación de Child y de su etiología. Estos resultados referentes a la exactitud de la volumetría por TC en la cirrosis son acordes con observaciones previas realizadas en muestras amplias de pacientes receptores de trasplante⁹⁸. No se ha observado además una variación del error relativo de la

medición en función del IMC o del diámetro torácico, lo que sugiere que la técnica es igualmente exacta independientemente de los cambios en las medidas antropométricas que hemos utilizado para la estandarización.

Con respecto a la estandarización, se han empleado fórmulas validadas para la estimación del volumen hepático ideal que utilizan variables antropométricas sencillas como el peso y la talla, que pueden recogerse fácilmente en la anamnesis, o bien el diámetro torácico, que se mide en los cortes del propio TC empleado para realizar la volumetría, lo que permitiría obtener medidas volumétricas normalizadas utilizando una única prueba diagnóstica. Utilizar para los análisis medidas estandarizadas o relativas (como la relación entre segmentos o la relación entre hígado y bazo) presenta ventajas evidentes frente a los volúmenes brutos, pues se ha demostrado en estudios poblacionales que las medidas antropométricas, independientes del grado de enfermedad, son determinantes del tamaño hepático^{129,133}.

No obstante lo anterior, los resultados de esta tesis presentan una serie de limitaciones. No se ha realizado un análisis independiente en función de la presencia de trombosis portal o de la toma de betabloqueantes como posibles factores que influyen en el grado de hipertensión portal. Aunque es de esperar que su efecto sea leve, esto puede interferir en las relaciones observadas entre el GPVH y el resto de variables. Sin embargo, nos ha permitido incluir a pacientes con condicionantes habituales en la práctica clínica y no limitar las conclusiones a un subgrupo homogéneo, pero menos numeroso de enfermos. Otras limitaciones importantes son la ausencia de un grupo de validación para la predicción de HPCS a partir de variables volumétricas y que el cálculo de los volúmenes ha sido realizado por un único radiólogo. Sin embargo, los

procedimientos para estos cálculos son semiautomáticos y se ha demostrado en estudios previos una baja variabilidad interobservador, aun cuando la medición haya sido realizada por personal no experto^{124,125}.

El inconveniente más limitante que presenta el estudio está en la distribución de las causas de la enfermedad hepática. Por un lado, ésta no es representativa de la evolución epidemiológica prevista para las sucesivas décadas, pues la causa predominante en la muestra es la viral (cuya incidencia se espera que decaiga progresivamente con la generalización de los tratamientos antivirales de última generación) y se recogen sin embargo pocos casos de enfermedad por depósito de grasa, una causa emergente en nuestro medio. Por otro lado, es posible que distintos agentes causales con sus correspondientes y distintos mecanismos patogénicos ocasionen cambios morfológicos diferentes y alteraciones fisiopatológicas variables, especialmente en lo que corresponde al grado de fibrosis. De hecho, los resultados presentados indican que los pacientes etílicos tienen por lo general una enfermedad más avanzada, con mayor grado de fibrosis y sin embargo con una menor distorsión morfológica en el estudio volumétrico. En este subgrupo de pacientes etílicos no se reproducen las diferencias halladas entre el volumen hepático estandarizado y las sucesivas variables asociadas con el pronóstico en la enfermedad hepática. Si bien esto puede deberse a un sesgo originado en el menor tamaño muestral de este grupo etiológico, es también probable que refleje una evolución morfológica diferente en la historia natural de la enfermedad, como se ha sugerido en un estudio previo¹³⁴.

CONCLUSIONES.

1.- El volumen hepático determinado a partir del TC es una medida fiable del tamaño del órgano en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, independientemente de su etiología y de su gravedad. Su cálculo es sencillo, rápido y accesible y puede estandarizarse a partir de medidas antropométricas simples.

2.- El volumen hepático total, su relación con el volumen del bazo y los volúmenes relativos entre los lóbulos hepáticos varían de manera identificable en la historia natural de la cirrosis y se relacionan con los hitos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos que marcan pronóstico. En la enfermedad compensada la alteración morfológica protagonista es una hipertrofia relativa y gradual del lóbulo izquierdo, que cesa tras la aparición de la descompensación, momento a partir del cual predomina la atrofia progresiva global del órgano. La esplenomegalia creciente es característica de ambas fases de la enfermedad.

3.- Es posible predecir de manera fiable la presencia de HPCS a partir únicamente de los parámetros volumétricos obtenidos en un TC, incluso en el subgrupo de pacientes compensados.

4.- La intensidad de la fibrosis hepática no supone un cambio patológico que repercuta de manera relevante en el tamaño del órgano. Tanto la pérdida de volumen como la cantidad de colágeno son variables relacionadas de manera independiente con los cambios hemodinámicos. La volumetría hepática aportaría por tanto información pronóstica añadida y complementaria a la de las técnicas actuales basadas en la estimación no invasiva del grado de fibrosis.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12:1–24.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2017;58:593–608.
3. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology.* 2002;36:227–42.
4. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad en trasplante hepático. 2015 [Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20hepatico%202015.pdf>].
5. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51:1445–9.
6. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743–52.
7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383:1749–61.
8. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–31.

9. Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005;43:167–76.
10. D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognosis indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31:468–75.
11. D’Amico G, Pasta L, Madonia S, Tarantino G, Mancuso A, Malizia G. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2001;120:A2.
12. Arvaniti V, Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139:1246–56.
13. Fede G, Amico GD, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2010;56:810–8.
14. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.* 2004;40:652–9.
15. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Vandelli C, Luca M De, Felder M, et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1112–22.
16. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course

- of alcoholic liver cirrhosis: a danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675–82.
17. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:1407–14.
 18. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1180–93.
 19. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31:395–414.
 20. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22:696–9.
 21. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15–20.
 22. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, Guido M, Piga A, Galanello R, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood*. 2002;100:1566–70.
 23. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system

- correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol*. 2011;55:1004–9.
24. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology*. 2009;49:1236–44.
 25. Dienstag JL, Golding RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003;124:105–17.
 26. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135:48–58.
 27. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;127:981–5.
 28. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125–72.
 29. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis — fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43:S82-88.
 30. Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility - molecular mechanisms. *Clin Liver Dis*. 2008;12:915–37.
 31. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57:458–61.
 32. Shah VH, Kamath PS. Hipertensión portal y hemorragia digestiva.

- Principios hemodinámicos de la hipertensión portal. In: Sleisenger y Fordtrand Enfermedades digestivas y hepáticas 8ª Edición. 2008. p. 1899–905.
33. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-Blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254–61.
 34. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–8.
 35. Rincón D, Lo Iacono O, Tejedor M, Hernando A, Ripoll C, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:487–95.
 36. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99:1401–7.
 37. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina M-V, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42:793–801.
 38. Moitinho E, Escorsell N, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure

- in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117:626–31.
39. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923–8.
 40. Leeuwen DJ Van, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut*. 1990;31:339–43.
 41. Kroqsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1984;4:699–703.
 42. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;44:111–7.
 43. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. *Hepatology*. 2012;55:1146–53.
 44. Rastogi A, Maiwall R, Bihari C, Ahuja A, Kumar A, Singh T, et al. Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. *Histopathology*. 2013;62:731–41.
 45. Child CG, Turcotte JG.. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Editado por CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
 46. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of

- the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–9.
47. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001;34:46–52.
 48. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;32:930–4.
 49. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FrD, Peine CJ, Rank J, Borg B. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular Intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864–71.
 50. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91–6.
 51. Biggins SW, Kim W, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130:1652–60.
 52. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:1426–37.
 53. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in

- patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61:1038–47.
54. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015;62:831–40.
 55. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344:495–500.
 56. Stone M, Maybery J. An audit of ultrasound guided liver biopsies: a need for evidence-based practice. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:432–4.
 57. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614–8.
 58. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449–57.
 59. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:945–51.
 60. Castera L, Hartmann DJ, Chape F, Guettier C, Mall F, Lens T, et al. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. *J Hepatolgy.* 2000;32:412–8.
 61. Hlafon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterologie Clin Biol.* 2008;32:22–39.

62. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518–26.
63. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986–92.
64. Denzer UW, Luth S. Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23:453–60.
65. Malik R, Lai M, Sadiq A, Farnan R, Mehta S, Nasser I, et al. Comparison of transient elastography, serum markers and clinical signs for the diagnosis of compensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1562–8.
66. Ziol M, Handra-Luca H, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48–54.
67. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960–74.
68. Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C. *Transplantation*. 2008;85:69–74.
69. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty

- liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:254–69.
70. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:458–69.
71. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54:650–9.
72. Roulot D, Cernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008;48:606–13.
73. Tapper EB, Cohen EB, Patel K, Bacon B, Gordon S, Lawitz E, et al. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:932–7.
74. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010;51:828–35.
75. Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:300–5.

76. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013;33:1138–47.
77. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45:1290–7.
78. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;1159–67.
79. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:102–111.
80. Abraldes JC, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatology.* 2016;64:2173–84.
81. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol.* 2016;65:899–905.
82. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal

- hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143:646–54.
83. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1101–7.
 84. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144:92–101.
 85. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;53:683–94.
 86. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D, et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: Comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol*. 2010;75:e107–11.
 87. D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi-Mucelli R. Liver volumetry: is imagen reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol*. 2014;6:62–71.
 88. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med*. 1979;90:185–7.
 89. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal

- shunt. *Radiology*. 1981;141:525–7.
90. Sandrasegaran K, Kwo PW, Digirolamo D, Stockberger SM Jr, Cummings OW, Kopecky KK. Measurement of liver volume using spiral CT and the curved line and cubic spline algorithms: reproducibility and interobserver variation. *Abdom Imaging*. 1999;24:61–5.
 91. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R, Garg S, Hori M, Oto A, et al. Quantitative Radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *Am J Roentgenol* 2011;197:W706–12.
 92. Van der Vorst JR, Van Dam RM, Van Stiphout S, Van Den Broek MA, Hollander IH, Kessels AG, et al. Virtual liver resection and volumetric analysis of the future liver remnant using open source image processing software. *World J Surg*. 2010;34:2426–33.
 93. Van Thiel DH, Hagler NG, Schade RR, Skolnick ML, Heyl AP, Rosenblum E, et al. In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. Validation and a comparison of the two techniques. *Gastroenterology*. 1985;88:1812–7.
 94. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Lang H, et al. Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? *Am J Transplant*. 2007;7:672–9.
 95. Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, Goldberg SN, Pomfret EA, Raptopoulos V. Accuracy of volumetric measurements after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver

- transplantation. *Am J Roentgenol.* 2001;176:483–7.
96. Yonemura Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Gion T. Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three-dimensional computed tomography. *Liver Transplant.* 2005;11:1556–62.
 97. Itamoto T, Emoto K, Mitsuta H, Fukuda S, Ohdan H, Tashiro H, et al. Safety of donor right hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2006;19:177–83.
 98. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:545–50.
 99. Satou S, Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Aoki T, et al. Discrepancy between estimated and actual weight of partial liver graft from living donors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18:586–91.
 100. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow a WC. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol.* 2014;69:887–95.
 101. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *J Hepatol.* 2015;63:848–54.
 102. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007;31:1643–51.

103. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies. *Ann Surg.* 2009;250:540–8.
104. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg.* 2012;29:6–17.
105. Chen YS, Cheng YF, De Villa VH, Wang CC, Lin CC, Huang TJ, et al. Evaluation of liver living donors. *Transplantation.* 2003;75:S16–9.
106. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Bodian CA, Kim-Schluger L, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease. *Liver Transpl.* 2001;7:948–53.
107. Yamashita S, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Aloia TA, Vauthey J. Hepatic atrophy following preoperative chemotherapy predicts hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases. *J Hepatol.* 2017;67:56-64.
108. Yamagishi Y, Saito H, Tada S, Horie Y, Kato S, Ishii H, et al. Value of computed tomography-derived estimated liver volume / standard liver volume ratio for predicting the prognosis of adult fulminant hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1843–9.
109. Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojio K, Kanamori H, et al. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. *J Gastroenterol.* 2009;44:615–23.
110. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T, Labate AM, Bonazzi C, et

- al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1508–13.
111. Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the caucasian population. *Liver Transplant Surg*. 1999;5:366–8.
112. Hall AR, Tsochatzis E, Morris R, Burroughs AK, Dhillon AP. Sample size requirement for digital image analysis of collagen proportionate area in cirrhotic livers. *Histopathology*. 2013;62:421–30.
113. Pickhardt PJ, Malecki K, Hunt OF, Beaumont C, Kloke J, Ziemlewicz TJ, et al. Hepatosplenic volumetric assessment at MDCT for staging liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2017;27:3060–8.
114. Hayashi T, Saitoh S, Fukuzawa K, Tsuji Y, Takahashi J, Kawamura Y, et al. Noninvasive assessment of advanced fibrosis based on hepatic volume in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2017;11:674–83.
115. Edwards L, Wanless IR. Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:471–83.
116. Battaglia DM, Wanless IR, Brady AP, Mackenzie RL. Intrahepatic sequestered segment of liver presenting as focal fatty change. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2238–9.
117. Dezső K, Rókus A, Bugyik E, Szücs A, Szuák A, Dorogi B, et al. Human liver regeneration in advanced cirrhosis is organized by the portal tree. *J Hepatol* 2017; 66:778–786.
118. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in

- development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21:1238–47.
119. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2002;34:144–50.
 120. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology*. 1999;30:58–64.
 121. Pozzato C, Marzano L, Botta A, Anania R, Uslenghi C. Splenomegaly and hypersplenism in cirrhotic patients before and after orthotopic liver transplantation. *Radiol Med*. 1998;95:349–52.
 122. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1382–90.
 123. Tseng Y, Ma L, Luo T, Zeng X, Li N, Wei Y, et al. Non-invasive predictive model for hepatic venous pressure gradient based on a 3-dimensional computed tomography volume rendering technology. *Exp Ther Med*. 2018;15:3329-35.
 124. Yan SP, Wu H, Wang GC, Chen Y, Zhang CQ, Zhu Q. A new model combining the liver / spleen volume ratio and classification of varices predicts HVPG in hepatitis B patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:335–43.

125. Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:969–74.
126. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001;21:351–72.
127. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7260–76.
128. Bian H, Hakkarainen A, Zhou Y, Lundbom N, Olkkonen VM, Yki-Järvinen H. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on liver volume in humans. *Hepatol Res*. 2015;45:210–9.
129. Kromrey ML, Ittermann T, VWahsen C, Plodeck V, Seppelt D, Hoffmann RT, et al. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur J Radiol*. 2018;106:32–7.
130. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Cecinato P, Turco L, et al. Indocyanine green retention test as a noninvasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis. *Hepatology*. 2014;59:643–50.
131. Møller S, La Cour Sibbesen E, Madsen JL, Bendtsen F. The indocyanine green retention test in cirrhosis and portal hypertension: Accuracy and relation to severity of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 [Epub ahead of print]
132. Pind MLL, Bendtsen F, Kallemose T, Møller S. Indocyanine green retention test (ICG-r15) as a noninvasive predictor of portal hypertension in patients with different severity of cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.

2016;28:948–54.

133. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors affecting liver size. *J Ultrasound Med.* 2003;22:1155–61.
134. Kim I, Jang YJ, Ryeom H, Lee SM, Lee HJ, Kim GC, et al. Variation in hepatic segmental volume distribution according to different causes of liver cirrhosis: CT volumetric evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:220–5.

ANEXO.

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Edad al TC (Años)	55.39	(8.48)
Varones	161/185	(87.03)
Peso (Kg.)	77.43	(13.04)
Talla (m.)	1.68	(0.07)
IMC (Kg/m2)	27.24	(3.82)
Peso del hígado explantado (gr.). [n=140]	1301.30	(408.89)
<u>Factores de riesgo cardiovascular.</u>		
Diabetes mellitus	53/185	(28.65)
Hipertensión arterial	47/185	(25.41)
Dislipemia	21/185	(35.35)
Fumadores o ex fumadores.	111/177	(62.71)

Los datos se expresan como medias (DE) en variables cuantitativas y como proporciones (%) en variables cualitativas. TC: tomografía axil computarizada; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Características de la enfermedad hepática.

<u>Componentes etiológicos.</u>		
Etilismo	87/185	(47.03)
VHC	98/185	(52.97)
VHB	27/185	(14.59)
HAI	6/185	(3.24)
CBP	4/185	(2.16)
CEP	3/185	(1.62)
EHNA	7/185	(3.78)
Hemocromatosis	2/185	(1.08)
Desconocida	2/185	(1.08)
<u>Etiología simplificada.</u>		
Viral	113/185	(61.08)
Etilismo	53/185	(28.65)
Otras	19/185	(10.27)
<u>Hepatocarcinoma</u>	116/185	(62.70)
<u>Nº nódulos</u>		
1 nódulo.	78/116	(67.24)
2 nódulos.	29/116	(25.00)
3 nódulos.	8/116	(6.90)

Tabla 2. Características de la enfermedad hepática (Continuación)

4 nódulos.	1/116	(0.86)
<i>Tamaño del nódulo mayor</i>	2.81	(1.24)
<i>Tratamiento previo</i>		
No	49/116	(42.24)
RF	13/116	(11.21)
IPE	3/116	(2.59)
QETA	39/116	(33.62)
RE	1/116	(0.86)
Combinación de tratamientos locorregionales	11/116	(9.48)

Los datos se expresan como medias (DE) en variables cuantitativas y como proporciones (%) en variables cualitativas. VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; HAI: hepatitis autoinmune; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HFE; hemocromatosis asociada al gen HFE; RF: radiofrecuencia; IPE: etanolización percutánea; QETA: quimioembolización transarterial; RE: radioembolización.

Tabla 3. Características de la enfermedad hepática (2).Eventos clínicos.*Varices esofagogástricas*

Sin varices	41/178	(23.03)
Pequeñas	77/178	(43.26)
Grandes	58/178	(32.56)
Varices gástricas aisladas.	2/178	(1.12)

Hemorragia digestiva por varices

42/184 (22.83)

Encefalopatía hepática

Sin encefalopatía	110/185	(59.46)
Grado I/II	67/185	(36.22)
Grado III/IV	8/185	(4.32)

Descompensación edemoascítica

Sin descompensación edemoascítica	71/185	(38.38)
Controlada con diurético	66/185	(35.68)
Refractaria a diurético	48/185	(25.95)

Peritonitis bacteriana espontánea

44/185; (23.78)

Otras infecciones bacterianas

38/185; (20.99)

Determinaciones analíticas

Plaquetas (10 ³ /microl)	92.79	(56.32)
Bilirrubina (mg/dl)	3.54	(5.31)
INR	1.31	(0.40)
Creatinina (mg/dl)	0.91	(0.38)
Sodio (mmol/l)	137.72	(4.93)
Albúmina (g/dl)	3.45	(0.69)

Los datos se expresan como medias (DE) en variables cuantitativas y como proporciones (%) en variables cualitativas.

Tabla 4. Variables con valor pronóstico en cirrosis.

Cirrosis descompensada	122/185	(65.95)
HTP clínicamente significativa	115/147	(78.2)
MELD [n=180]	12.80	(6.04)
Child-Pugh numérico [n=176]	7.89	(2.41)
<u>Child-Pugh categoría</u>		
A	66/176	(37.50)
B	58/176	(32.95)
C	52/176	(29.55)
<u>Estadios clínicos de Baveno</u>		
Estadio 1	30/181	(16.57)
Estadio 2	30/181	(16.57)
Estadio 3	79/181	(43.65)
Estadio 4	42/181	(23.20)

Los datos se expresan como medias (DE) en variables cuantitativas y como proporciones (%) en variables cualitativas. HTP: hipertensión portal.

Tabla 5. Variables hemodinámicas (n=147 pacientes con cateterismo).

PSHL (mmHg). [n=146]	8.51	(3.44)
PSHE (mmHg). [n=146]	24.30	(7.45)
GPVH (mmHg). [n=147]	15.89	(6.80)
PAM (mmHg). [n=109]	81.01	(12.23)
PAP (mmHg). [n=110]	16.49	(5.70)
GC (l/min). [n=105]	7.65	(2.21)
RVS (dinas.seg.cm-5). [n=109]	852.82	(290.46)

Los datos se expresan como medias (DE). PSHL: presión suprahepática libre; PSHE: presión suprahepática enclavada; GPVH: gradiente portovenoso hepático; PAM: presión arterial media; PAP: presión arteria pulmonar; GC: gasto cardiaco; RVS: resistencias vasculares sistémicas.

Tabla 6. Variables volumétricas.

Volumen hepático total (VH) (cm ³) [n=185]	1423.14	(449.97)
Volumen LHI (I.II.III) (cm ³) [n=183]	431.46	(219.85)
Volumen LHD (IV a VIII) (cm ³) [n=181]	998.04	(330.70)
Volumen tronco portal (cm ³) [n=175]	15.15	(7.44)
VH estandarizado por peso y talla (VH/VHE-PT) [n=185]	0.86	(0.26)
VH estandarizado por DT (VH/VHE-DT) [n=184]	0.83	(0.25)
LHI/LHD [n=181]	0.45	(0.20)

Los datos se expresan como medias (DE). LHI: lóbulo hepático izquierdo; LHD: lóbulo hepático derecho; VH: volumen hepático.

Tabla 7. Variables histológicas.

<i>Peso del explante (gr.)</i>		1301.30	(408.90)
<i>Laennec</i>	F4a	57/174	(32.76)
	F4b	71/174	(41.80)
	F4c	46/174	(26.44)
<i>Fibrosis sinusoidal</i>	Ausente	49/129	(37.98)
	Leve	57/129	(44.19)
	Moderada	17/129	(13.18)
	Grave	6/129	(4.65)
<i>Pérdida de espacios portales</i>	Ausente	6/173	(3.47)
	1-25%	9/173	(5.20)
	26-50%	42/173	(24.28)
	51-75%	95/173	(54.91)
	76-100%	21/173	(12.41)
<i>Pérdida vena central</i>	Ausente	5/173	(2.89)
	1-25%	11/173	(6.36)
	26-50%	65/173	(37.57)
	51-75%	83/173	(47.98)
	76-100%	9/173	(5.20)
<i>Proliferación ductular</i>	Ausente	28/174	(16.09)
	Presente. normal	87/174	(50.00)
	Incrementada	43/174	(24.71)
	Marcadamente incrementada	16/174	(9.20)
<i>Inflamación portal</i>	Ausente	4/157	(2.55)
	Leve	82/157	(52.23)
	Moderada	65/157	(41.40)
	Grave	6/157	(3.82)
<i>Inflamación periportal</i>	Ausente	8/174	(4.60)
	Leve	85/174	(48.85)
	Moderada	79/174	(45.40)
	Grave	2/174	(1.15)
<i>Inflamación lobular</i>	Ausente	148/174	(85.06)
	Leve	25/174	(14.37)
	Moderada	1/174	(0.57)
<i>Balonización</i>	Ausente	111/174	(63.79)
	Presente. normal	49/174	(28.16)
	Incrementada	14/174	(8.05)
<i>Esteatosis</i>	Ausente	117/174	(67.24)
	1-25%	45/174	(25.86)
	26-50%	8/174	(4.60)
	51-75%	4/174	(2.30)

Tabla 7. Variables histológicas (Continuación).

<i>Colestasis</i>	Ausente	132/174	(75.86)
	Presente. normal	22/174	(12.64)
	Incrementada	17/174	(9.77)
	Marcadamente incrementada	3/174	(1.72)
<i>Hierro</i>	Ausente	102/138	(73.91)
	Visible a 250x	14/138	(10.14)
	Visible a 100x	15/138	(10.87)
	Visible a 25x	7/138	(5.07)
<i>Cuantificación de fibrosis [n=167]</i>	Área total (megapixels)	5.77	(1.99)
	Área de fibrosis (megapixels)	1.45	(0.88)
	APC (%)	24.23	[0.96 - 72.39]

Los datos se expresan como medias (DE) o como medianas [mínimo – máximo] en variables cuantitativas y como proporciones (%) en variables cualitativas. APC: área proporcional de fibrosis.

Tabla 8. Relación entre los subestadios de Laennec y las categorías de Child.

Laennec	Child-Pugh			
	A	B	C	
4a	29	18	7	54
4b	25	23	20	68
4c	8	12	24	44
	62	53	51	166

Comparación con test de Chi2: p=0.000.

Tabla 9. Relación de subestadios de Laennec con descompensación clínica y presencia de HPCS.

Laennec	Descompensación			DEA			EH		
	No	Si		No	Si		No	Si	
4a	29	28	57	31	26	57	37	20	57
4b	20	51	71	24	47	71	43	28	71
4c	9	37	46	10	36	46	22	24	46
	58	116	174	65	109	174	102	72	174
	Chi2: p= 0.000.			Chi2: p= 0.002			Chi2: p= 0.197		
Laennec	HDA			HPCS					
	No	Si		No	Si				
4a	49	7	56	20	27	47			
4b	48	23	71	4	52	56			
4c	11	11	46	5	29	34			
	35	41	173	29	108	137			
	Chi2: p= 0.032			Fisher p=0.000					

DEA: descompensación edemoascítica; EH: encefalopatía hepática; HDA: hemorragia digestiva por hipertensión portal; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa.

Tabla 10. Relación de los subestadios de Laennec con el GPVH y la puntuación MELD.

	Laennec			p.
	4a	4b	4c	
GPVH	12.89 (n=47)	17.53 (n=56)	17.91 (n=34)	0.000
MELD	9.88 (n=56)	12.67 (n=69)	16.70 (n=44)	0.000

Comparación de medias mediante test ANOVA. GPVH: gradiente de presión venosa hepática.

Tabla 11. Relación del CPA con eventos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos.

Child				GPVH
A	B	C	p.	r=0.35 (n=132); p=0.000
20.41 (n=47)	24.92 (n=53)	32.46 (n=48)	0.000	MELD
Descompensación global				r=0.40 (n=162); p=0.000
No	Si	p.		
20.11 (n=55)	28.29 (n=112)	0.000		
Ascitis				
No	Si	p.		
20.58 (n=61)	28.48 (n=106)	0.000		
Encefalopatía				
No	Si	p.		
22.76 (n=98)	29.62 (n=69)	0.000		
Hemorragia digestiva				
No	Si	p.		
24.98 (n=127)	27.39 (n=39)	0.302		
Varices				
No	Si	p.		
18.84 (n=37)	28.09 (n=123)	0.000		
HPCS				
No	Si	p		
17.04 (n=29)	26.61 (n=103)	0.000		

Comparación de medias con ANOVA y T-test. Correlación de variables cuantitativas con índice de Pearson. GPVH: gradiente de presión venosa hepática; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa

Tabla 12. Relaciones entre las variables volumétricas y otros fenómenos histológicos.

Pérdida de los espacios portales.

Variable	<50%	>50%	p.
VH/VHE-PT	0.88 (n=57)	0.85 (n=116)	0.370
VH/VHE-DT	0.86 (n=57)	0.82 (n=115)	0.320
LHI/LHD	0.45 (n=56)	0.45 (n=113)	0.871
VH/VB	3.10 (n=55)	2.31 (n=115)	0.013

Pérdida de la vena central.

Variable	<50%	>50%	p.
VH/VHE-PT	0.87 (n=81)	0.85 (n=92)	0.523
VH/VHE-DT	0.84 (n=80)	0.82 (n=92)	0.550
LHI/LHD	0.46 (n=79)	0.44 (n=90)	0.365
VH/VB	2.58 (n=80)	2.55 (n=90)	0.921

Inflamación periportal.

Variable	Ausente o leve	Moderada - Grave	p.
VH/VHE-PT	0.89 (n=93)	0.82 (n=81)	0.051
VH/VHE-DT	0.87 (n=93)	0.79 (n=80)	0.041
LHI/LHD	0.45 (n=93)	0.45 (n=77)	0.928
VH/VB	2.88 (n=91)	2.18 (n=80)	0.016

Inflamación portal.

Variable	Ausente o leve	Moderada - Grave	p.
VH/VHE-PT	0.84 (n=86)	0.86 (n=71)	0.718
VH/VHE-DT	0.82 (n=86)	0.83 (n=70)	0.892
LHI/LHD	0.47 (n=84)	0.44 (n=69)	0.440
VH/VB	2.88 (n=91)	2.18 (n=80)	0.412

Esteatosis

Variable	<25%	>25%	p.
VH/VHE-PT	0.85 (n=162)	1.01 (n=12)	0.034
VH/VHE-DT	0.82 (n=161)	1.00 (n=12)	0.010
LHI/LHD	0.45 (n=158)	0.41 (n=12)	0.455
VH/VB	2.44 (n=159)	4.11 (n=12)	0.003

Colestasis

Variable	Normal	Aumentada	p.
VH/VHE-PT	0.87 (n=154)	0.77 (n=20)	0.109
VH/VHE-DT	0.84 (n=153)	0.73 (n=20)	0.052
LHI/LHD	0.45 (n=151)	0.47 (n=19)	0.637
VH/VB	2.71 (n=151)	2.46 (n=20)	0.006

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Tabla 13. Índices volumétricos y variables clínicas. Subanálisis por etiologías.						
Enfermedad descompensada.						
	Variable	No	Si	p.		
Viral	VH/VHE-PT	0.94 (n=43)	0.73 (n=70)	0.000		
	VH/VHE-DT	0.93 (n=43)	0.70 (n=69)	0.000		
	LHI/LHD	0.45 (n=42)	0.48 (n=69)	0.324		
	VH/VB	3.99 (n=41)	1.62 (n=70)	0.000		
Etílica*	VH/VHE-PT	0.92 (n=11)	0.85 (n=42)	0.339		
	VH/VHE-DT	0.89 (n=11)	0.82 (n=42)	0.297		
	LHI/LHD	0.32 (n=11)	0.42 (n=69)	0.067		
	VH/VB	3.91 (n=11)	2.27 (n=42)	0.003		
Categorías de Child-Pugh.						
	Variable	A	B	C	p.	
Viral	VH/VHE-PT	0.98 (n=41)	0.73 (n=35)	0.66 (n=29)	0.000	
	VH/VHE-DT	0.97 (n=41)	0.70 (n=34)	0.64 (n=29)	0.000	
	LHI/LHD	0.47 (n=40)	0.48 (n=35)	0.47 (n=28)	0.972	
	VH/VB	3.93 (n=39)	1.64 (n=35)	1.61 (n=29)	0.000	
Etílica*	VH/VHE-PT	0.94 (n=17)	0.82 (n=16)	0.83 (n=19)	0.183	
	VH/VHE-DT	0.91 (n=17)	0.79 (n=16)	0.79 (n=19)	0.162	
	LHI/LHD	0.35 (n=17)	0.39 (n=16)	0.45 (n=17)	0.231	
	VH/VB	3.66 (n=17)	1.99 (n=16)	2.20 (n=19)	0.005	
Estadios de Baveno						
	Variable	I	II	III	IV	p.
Viral	VH/VHE-PT	0.99 (n=18)	0.87 (n=24)	0.74 (n=44)	0.71 (n=25)	0.000
	VH/VHE-DT	0.97 (n=18)	0.87 (n=24)	0.71 (n=44)	0.69 (n=24)	0.000
	LHI/LHD	0.38 (n=18)	0.51 (n=23)	0.50 (n=44)	0.46 (n=24)	0.146
	VH/VB	5.53 (n=17)	2.47 (n=23)	1.74 (n=44)	1.41 (n=25)	0.000
Etílica*	VH/VHE-PT	0.89 (n=7)	0.84 (n=2)	0.86 (n=30)	0.83 (n=12)	0.922
	VH/VHE-DT	0.84 (n=7)	0.88 (n=2)	0.82 (n=30)	0.80 (n=12)	0.951
	LHI/LHD	0.34 (n=7)	0.34 (n=2)	0.42 (n=30)	0.43 (n=11)	0.589
	VH/VB	3.85 (n=7)	1.56 (n=2)	2.42 (n=30)	1.90 (n=12)	0.034
Varices esofágicas de cualquier tamaño.						
	Variable	No	Si	p.		
Viral	VH/VHE-PT	0.93 (n=22)	0.77 (n=88)	0.003		
	VH/VHE-DT	0.90 (n=22)	0.75 (n=87)	0.005		
	LHI/LHD	0.37 (n=22)	0.50 (n=86)	0.006		
	VH/VB	4.67 (n=21)	1.87 (n=87)	0.000		
Etílica*	VH/VHE-PT	0.87 (n=13)	0.86 (n=37)	0.828		
	VH/VHE-DT	0.85 (n=13)	0.82 (n=37)	0.655		
	LHI/LHD	0.36 (n=13)	0.43 (n=35)	0.149		
	VH/VB	3.46 (n=13)	2.12 (n=37)	0.005		

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

*Resultados similares si se usan pruebas no paramétricas.

Tabla 14. Índices volumétricos y variables hemodinámicas. Subanálisis por etiologías.

Correlación entre medidas volumétricas y GPVH

	Variable	Coeficiente de correlación de Pearson	Coeficiente de correlación de Spearman
Viral	VH/VHE-PT (n= 93)	-0.44 (p=0.000)	-0.48 (p=0.000)
	VH/VHE-DT (n=93)	-0.44 (p=0.000)	-0.46 (p=0.000)
	LHI/LHD (n=91)	0.26 (p=0.014)	0.29 (p=0.006)
	VH/VB (n=91)	-0.50 (p=0.000)	-0.50 (p=0.000)
Etílica	VH/VHE-PT (n=37)	-0.06 (p=0.739)	-0.10 (p=0.535)
	VH/VHE-DT (n=37)	0.00 (p=0.980)	-0.03 (p=0.850)
	LHI/LHD (n=37)	0.35 (p=0.032)	0.33 (p=0.049)
	VH/VB (n=37)	-0.33 (p=0.046)	-0.40 (p=0.015)

Presencia de HPCS

	Variable	No	Si	p. (p. U Mann-Whitney)
Viral	VH/VHE-PT	0.95 (n=23)	0.79 (n=70)	0.002 (0.002)
	VH/VHE-DT	0.93 (n=23)	0.77 (n=70)	0.003 (0.003)
	LHI/LHD	0.38 (n=23)	0.50 (n=68)	0.012 (0.004)
	VH/VB	4.96 (n=22)	2.01 (n=69)	0.000 (0.000)
Etílica	VH/VHE-PT	0.90 (n=4)	0.87 (n=33)	0.837 (0.845)
	VH/VHE-DT	0.84 (n=4)	0.85 (n=33)	0.944 (1)
	LHI/LHD	0.20 (n=4)	0.43 (n=33)	0.014 (0.010)
	VH/VB	4.26 (n=4)	2.50 (n=33)	0.064 (0.025)

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Tabla 15. Índices volumétricos y variables bioquímicas. Subanálisis por etiologías.

		Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación de Spearman
<i>Puntuación MELD</i>			
Viral	VH/VHE-PT (n=108)	-0.52 (p=0.000)	-0.61 (p=0.000)
	VH/VHE-DT (n=107)	-0.50 (p=0.000)	-0.62 (p=0.000)
	LHI/LHD (n=108)	-0.02 (p=0.787)	0.02 (p=0.871)
	VH/VB (n=106)	-0.41 (p=0.000)	-0.56 (p=0.000)
Etílica	VH/VHE-PT (n=53)	-0.25 (p=0.074)	-0.19 (p=0.191)
	VH/VHE-DT (n=53)	-0.26 (p=0.058)	-0.21 (p=0.129)
	LHI/LHD (n=51)	0.17 (p=0.245)	0.17 (p=0.242)
	VH/VB (n=53)	-0.32 (p=0.020)	-0.29 (p=0.042)
<i>Albúmina</i>			
Viral	VH/VHE-PT (n=108)	0.53 (p=0.000)	0.56 (p=0.000)
	VH/VHE-DT (n=107)	0.52 (p=0.000)	0.55 (p=0.000)
	LHI/LHD (n=106)	-0.04 (p=0.689)	-0.06 (p=0.555)
	VH/VB (n=106)	0.47 (p=0.000)	0.39 (p=0.000)
Etílica	VH/VHE-PT (n=52)	0.17 (p=0.219)	0.15 (p=0.286)
	VH/VHE-DT (n=52)	0.21 (p=0.140)	0.16 (p=0.163)
	LHI/LHD (n=50)	-0.07 (p=0.607)	-0.01 (p=0.931)
	VH/VB (n=52)	0.20 (p=0.147)	0.06 (p=0.697)
<i>Plaquetas</i>			
Viral	VH/VHE-PT (n=111)	0.30 (p=0.006)	0.33 (p=0.001)
	VH/VHE-DT (n=110)	0.29 (p=0.003)	0.32 (p=0.001)
	LHI/LHD (n=109)	-0.01 (p=0.885)	0.06 (p=0.517)
	VH/VB (n=109)	0.65 (p=0.000)	0.63 (p=0.000)
Etílica	VH/VHE-PT (n=53)	0.21 (p=0.123)	0.25 (p=0.075)
	VH/VHE-DT (n=53)	0.12 (p=0.377)	0.18 (p=0.205)
	LHI/LHD (n=50)	-0.41 (p=0.003)	-0.42 (p=0.002)
	VH/VB (n=53)	0.42 (p=0.002)	0.58 (p=0.000)
<i>Sodio</i>			
Viral	VH/VHE-PT (n=113)	0.32 (p=0.001)	0.33 (p=0.001)
	VH/VHE-DT (n=112)	0.34 (p=0.000)	0.34 (p=0.000)
	LHI/LHD (n=111)	-0.14 (p=0.140)	-0.20 (p=0.003)
	VH/VB (n=111)	0.29 (p=0.002)	0.30 (p=0.002)
Etílica	VH/VHE-PT (n=53)	0.15 (p=0.269)	0.11 (p=0.458)
	VH/VHE-DT (n=53)	0.19 (p=0.177)	0.14 (53; 0.318)
	LHI/LHD (n=51)	-0.24 (p=0.091)	-0.26 (p=0.007)
	VH/VB (n=53)	0.23 (p=0.105)	0.18 (p=0.201)

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Tabla 16. Índices volumétricos y grado de fibrosis. Subanálisis por etiologías. Estadios de Laennec.

	Variable	F4a	F4b	F4c	p. (p. Kruskal Wallis)
Viral	VH/VHE-PT	0.86 (n=36)	0.79 (n=51)	0.73 (n=18)	0.096 (0.134)
	VH/VHE-DT	0.83 (n=36)	0.77 (n=50)	0.71 (n=18)	0.139 (0.145)
	LHI/LHD	0.47 (n=35)	0.46 (n=50)	0.48 (n=18)	0.973 (0.884)
	VH/VB	2.96 (n=34)	2.31 (n=51)	2.26 (n=18)	0.339 (0.074)
Etílica	VH/VHE-PT	0.88 (n=15)	0.79 (n=14)	0.97 (n=21)	0.135 (0.100)
	VH/VHE-DT	0.86 (n=15)	0.76 (n=14)	0.89 (n=21)	0.152 (0.098)
	LHI/LHD	0.35 (n=15)	0.41 (n=14)	0.40 (n=19)	0.570 (0.549)
	VH/VB	2.75 (n=15)	2.57 (n=14)	2.55 (n=21)	0.935 (0.808)

CPA ("Collagen proportional area").

		Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación de Spearman
Viral	VH/VHE-PT (n=100)	-0.15 (p=0.133)	-0.13 (p=0.207)
	VH/VHE-DT (n=99)	-0.13 (p=0.187)	-0.14 (p=0.178)
	LHI/LHD (n=99)	0.11 (p=0.283)	0.14 (p=0.190)
	VH/VB (n=99)	-0.12 (p=0.237)	-0.07 (p=0.514)
Etílica	VH/VHE-PT (n=49)	0.17 (p=0.251)	0.17 (p=0.264)
	VH/VHE-DT (n=49)	0.10 (p=0.516)	-0.14 (p=0.748)
	LHI/LHD (n=47)	0.04 (p=0.782)	0.05 (p=0.727)
	VH/VB (n=49)	0.01 (p=0.921)	0.14 (p=0.343)

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

Tabla 17. Índices volumétricos y otros fenómenos histológicos. Subanálisis por etiologías.

		<i>Pérdida de espacios portales.</i>			<i>Inflamación portal.</i>		
	Variable	<50%	>50%	p.	Ausente o leve	Moderada - Grave	p.
Viral	VH/VHE-PT	0.87 (n=37)	0.77 (n=68)	0.021	0.82 (n=45)	0.79 (n=52)	0.490
	VH/VHE-DT	0.84 (n=37)	0.75 (n=67)	0.031	0.81 (n=45)	0.77 (n=51)	0.404
	LHI/LHD	0.46 (n=36)	0.47 (n=67)	0.879	0.47 (n=44)	0.47 (n=52)	0.777
	VH/VB	3.25 (n=36)	2.12 (n=67)	0.009	2.22 (n=44)	2.84 (n=52)	0.163
Etílica	VH/VHE-PT	0.80 (n=15)	0.91 (n=34)	0.129	0.83 (n=33)	0.92 (n=13)	0.151
	VH/VHE-DT	0.78 (n=15)	0.87 (n=34)	0.151	0.81 (n=33)	0.88 (n=13)	0.279
	LHI/LHD	0.37 (n=15)	0.40 (n=32)	0.479	0.40 (n=32)	0.34 (n=12)	0.197
	VH/VB	2.77 (n=15)	2.60 (n=34)	0.965	2.59 (n=33)	2.54 (n=13)	0.705
		<i>Pérdida de la vena central.</i>			<i>Esteatosis</i>		
	Variable	<50%	>50%	p.	<25%	>25%	p.
Viral	VH/VHE-PT	0.84 (n=49)	0.77 (n=56)	0.102	0.79 (n=98)	0.95 (n=7)	0.061
	VH/VHE-DT	0.82 (n=48)	0.75 (n=56)	0.105	0.77 (n=97)	0.92 (n=7)	0.087
	LHI/LHD	0.47 (n=48)	0.46 (n=55)	0.869	0.47 (n=96)	0.39 (n=7)	0.307
	VH/VB	2.66 (n=48)	2.39 (n=55)	0.523	2.42 (n=96)	3.84 (n=7)	0.088
Etílica	VH/VHE-PT	0.83 (n=26)	0.93 (n=23)	0.087	0.85 (n=46)	1.12 (n=4)	0.008
	VH/VHE-DT	0.81 (n=26)	0.89 (n=23)	0.185	0.81 (n=46)	1.17 (n=4)	0.001
	LHI/LHD	0.39 (n=25)	0.39 (n=22)	0.884	0.38 (n=44)	0.51 (n=4)	0.123
	VH/VB	2.43 (n=26)	2.90 (n=23)	0.340	2.49 (n=46)	4.00 (n=4)	0.090
		<i>Inflamación periportal.</i>			<i>Colestasis</i>		
	Variable	Ausente o leve	Moderada - Grave	p.	Normal	Aumentada	p.
Viral	VH/VHE-PT	0.87 (n=47)	0.75 (n=58)	0.005	0.83 (n=92)	0.64 (n=13)	0.004
	VH/VHE-DT	0.84 (n=47)	0.74 (n=57)	0.019	0.81 (n=91)	0.60 (n=13)	0.001
	LHI/LHD	0.47 (n=47)	0.47 (n=56)	0.941	0.47 (n=91)	0.48 (n=12)	0.858
	VH/VB	2.95 (n=46)	2.17 (n=57)	0.061	2.71 (n=90)	1.15 (n=13)	0.012
Etílica	VH/VHE-PT	0.87 (n=33)	0.88 (n=17)	0.798	0.87 (n=47)	0.90 (n=3)	0.802
	VH/VHE-DT	4.97 (n=33)	4.94 (n=17)	0.951	0.84 (n=47)	0.92 (n=3)	0.494
	LHI/LHD	0.40 (n=33)	0.36 (n=15)	0.465	0.36 (n=45)	0.49 (n=3)	0.273
	VH/VB	2.75 (n=33)	2.34 (n=17)	0.420	2.63 (n=47)	2.28 (n=3)	0.729

VH/VHE-PT: volumen hepático estandarizado en función del peso y la talla; VH/VHE-DT: volumen hepático estandarizado en función del diámetro torácico; LHI/LHD: relación del volumen del lóbulo hepático izquierdo (segmentos I-III) entre el volumen del lóbulo hepático derecho (segmentos IV-VIII); VH/VB: relación entre el volumen hepático y el volumen del bazo.

